A Monsieur le Dr Monod
Membre de l'Académie de Médecine
Hommage de l'auteur
Dr Delezenne

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

(1892-1912)

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

C. DELEZENNE

PROFESSEUR A L'INSTITUT PASTEUR
AGRÉGÉ DES FACULTÉS DE MÉDECINE



PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1912

TITRES ET FONCTIONS

Interne des Hôpitaux de Lille, 1890.

Docteur en médecine, 1892.

Licencié ès sciences naturelles, 1899.

Chef de clinique médicale à la Faculté de médecine de Lille, 1892.

Attaché au Laboratoire de Physiologie du Professeur Wertheimer (1893-94-95).

Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de médecine de Montpellier, 1895.

Chef des travaux pratiques de Physiologie à la Faculté de médecine de Montpellier, 1895.

Maître de Conférences à l'Ecole des Hautes Etudes, Paris, 1900

Chef du Service de Physiologie à l'Institut Pasteur, 1900.

Professeur à l'Institut Pasteur, 1910.

Membre titulaire de la Société de Biologie, 1902.

Membre correspondant de la Société Royale des Sciences médicales et naturelles de Bruxelles, 1912.

Membre du Comité de publication des *Archives internationales de Physiologie*.

Membre du Comité de rédaction du *Bulletin de l'Institut Pasteur*.

Lauréat de la Faculté de médecine de Lille ·

Prix Cazeneuve, 1891.
Prix des Amis de l'Université, 1892.
1[er] Prix de Thèses : Médaille d'or, 1892.

Lauréat de la Faculté des Sciences de Montpellier :

Prix Tempié, 1899.

Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences) :

Prix Montyon (Physiologie expérimentale), 1897
Prix Philippeaux, 1900.
Prix La Caze (Physiologie), 1909.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

APERÇU GÉNÉRAL

Avant d'aborder l'exposé analytique de mes travaux, j'ai cru utile d'en détacher les résultats principaux, de les grouper dans une vue d'ensemble et d'indiquer brièvement les données essentielles qui en découlent.

J'envisagerai successivement :

A. Les recherches qui sont du domaine exclusif de la Physiologie ou de la Chimie physiologique.

B. Celles qui se rapportent plutôt à la Pathologie expérimentale et à la Physiologie pathologique.

A. — Physiologie.

1° L'étude systématique de la coagulation du sang chez les vertébrés m'a permis d'établir tout d'abord, à l'encontre des notions courantes, que *le sang des oiseaux présente une résistance remarquable à la coagulation spontanée*. Alors qu'il se prend en masse presque instantanément lorsqu'il est recueilli par décapitation ou par saignée au niveau d'une plaie, le sang de ces animaux peut rester liquide pendant des jours et des semaines lorsqu'il est prélevé directement dans les vaisseaux en évitant le contact des tissus blessés. *La prise en caillot vulgairement observée est due à l'intervention d'une substance extraordinairement active, contenue dans les tissus*, à laquelle on a donné depuis le nom de thrombokinase. La thrombokinase serait, d'après les conceptions récentes, un des éléments constitutifs du fibrin-ferment.

Coagulation du sang des oiseaux.

Plasma d'oiseau.

Grâce à cette observation, *j'ai pu préparer, pour la première fois, un plasma pur et stable*, sans avoir recours à d'autre artifice que la simple centrifugation. Le plasma d'oiseau a été utilisé depuis par de nombreux observateurs pour l'étude intime de la coagulation (Morawitz, Bordet, L. Loeb, etc.) ainsi que pour la recherche de l'origine et de la distribution des anticorps (Falloise, Hewlett, Jouan et Staub, etc.).

Coagulation du sang chez les vertébrés à globules rouges nucléés.

Cette propriété du sang d'oiseau de résister presque indéfiniment à la coagulation spontanée ne lui est point particulière. J'ai reconnu qu'elle *appartient également au sang des reptiles, des batraciens et des poissons*, c'est-à-dire de tous les vertébrés ovipares ou à globules rouges nucléés. Chez ces animaux, l'action des tissus est également des plus manifestes et se traduit, comme chez les oiseaux, par la prise presque immédiate en caillot.

L'action accélérante de la plaie, « qu'il convient, a dit Wright (1), d'appeler le phénomène de Delezenne », se retrouve, mais en raccourci pour ainsi dire, chez les mammifères (Delezenne, Spangaro, Arthus, etc.). Evidente lorsqu'on mesure soigneusement les temps de coagulation, cette action ne peut se manifester, chez ces animaux, que par des différences minimes, puisque le sang des mammifères, — exception faite des embryons à la période des globules rouges nucléés (Delezenne), — à l'inverse de celui des autres vertébrés, se coagule toujours en un temps relativement très court, quelles que soient les précautions prises pour le recueillir.

*
* *

Formation d'une substance anticoagulante par le foie isolé, soumis à une circulation artificielle de peptone.

2° J'ai montré, par une *expérience directe*, que *la substance anticoagulante, produite dans l'organisme sous l'influence des injections de peptone, se forme dans le foie* : si l'on pratique, chez le chien, à travers le foie isolé, une circulation artificielle de peptone, on obtient un liquide capable de suspendre, à faible dose, la coagulation du sang *in vitro* et de rendre incoagulable le sang du lapin, animal normalement réfractaire à l'action de la peptone. Cette action du foie est *spécifique*, car aucun autre organe, soumis aux mêmes circulations, ne fournit de liquide actif.

Venues après les recherches de Contejean sur les effets de l'isolement vasculaire du foie et après celles de Gley et Pachon sur les effets de l'extirpation totale ou partielle de cet organe, nos expériences de circulations artificielles ont « grandement contribué, comme l'a dit Gley, à mettre le rôle du foie hors de contestation ». Elles joignaient d'ailleurs à la preuve décisive de l'intervention de cet organe dans l'action de la peptone, la démonstration précise que c'est dans le foie lui-même, et exclusivement dans le foie, que se forme ou qu'apparaît la substance anticoagulante.

(1) « We may conveniently speak of it as the phenomenon of Delezenne » (*The Journ. of Physiol.*, 1902, t. XXVIII, p. 514).

D'autres recherches *m'ont conduit à étendre et à généraliser cette action du foie* : toute une série de substances qui, à l'exemple de la peptone, ne rendent le sang incoagulable qu'après injection dans les vaisseaux, agissent comme cette dernière par l'intermédiaire du foie. Elles sont inefficaces après extirpation de cet organe et donnent, en circulation artificielle, des liquides doués de propriétés anticoagulantes. Tel est le cas du sérum d'anguille, de l'extrait de muscles d'écrevisse, de nombreux extraits d'organes, de certaines toxines microbiennes, de quelques diastases, etc. Généralisation du rôle du foie dans les actions anticoagulantes.

Ces faits ont imposé définitivement la notion d'une véritable *fonction anticoagulante du foie*.

* * *

3° Mes recherches sur la circulation ont établi, entre autres faits, que :

a) La *strychnine*, qui était considérée jusque-là comme un poison vaso-constricteur à action généralisée, *est un agent vaso-dilatateur périphérique* des plus énergiques. (En partie avec E. Wertheimer.) Action vaso-dilatatrice de la strychnine.

La dilatation des vaisseaux des membres, qui se produit, en même temps que la constriction des artérioles des viscères, lors de l'injection de strychnine, n'est pas exclusivement passive, mais résulte de la mise en jeu simultanée des centres vaso-constricteurs et des centres vaso-dilatateurs.

b) Il existe dans les vaisseaux sanguins des *nerfs sensibles aux variations de la pression* (nerfs vaso-sensibles). Nerfs sensibles des vaisseaux.

* * *

4° Aux cours de ces dix dernières années, je me suis occupé tout particulièrement du suc pancréatique et du suc intestinal dans leurs rapports avec la digestion tryptique des matières albuminoïdes.

On sait que ce chapitre de la physiologie a été presque entièrement rénové, grâce à l'effort convergent de quelques chercheurs. Je crois avoir contribué, pour une part assez importante, à l'acquisition des données nouvelles dont s'est enrichie la science sur ces questions.

a) J'ai montré (avec Frouin) que, 1° *dans les conditions physiologiques, le suc pancréatique* recueilli à l'état de pureté, par cathétérisme du canal de Wirsung, sans contact avec le suc intestinal, *ne possède pas d'action digestive propre vis-à-vis de l'ovalbumine coagulée* ; 2° que l'action protéolytique qu'il manifeste, lorsqu'il est recueilli dans les conditions expérimentales où l'on s'était placé jusque-là, lui est conférée par l'entérokinase du suc intestinal; 3° que, si ce fait important avait Inactivité du suc pancréatique. Nécessité de l'entérokinase.

échappé à Pawlow et aux autres observateurs qui nous avaient précédé, c'est qu'aucun d'eux n'avait pris soin, dans la récolte du suc pancréatique, chez les animaux à fistule permanente, d'exclure la petite quantité de suc intestinal apportée par le bourrelet de muqueuse entourant l'orifice du canal de Wirsung.

« A la vérité, écrit Dastre, la découverte avait été préparée par le physiologiste russe Pawlow et son élève Chepowalnikoff, qui avaient signalé l'action favorisante du suc intestinal. Mais il n'est plus question d'action favorisante, ce n'est pas assez dire : le ferment du suc pancréatique est totalement inactif sur l'ovalbumine, il ne devient actif que par l'addition d'un complément indispensable, l'entérokinase. C'est le premier exemple d'une action diastasique due à un couple fermentaire. C'est une analogie entre l'action diastasique et l'action bactéricide et cytotoxique des sérums (1). »

Confirmée rapidement par de nombreux expérimentateurs (Popielski, Glaessner, Prym, etc.), la notion de l'inactivité du suc pancréatique à l'égard de l'albumine — quel que fût le régime alimentaire — entraînait avec elle diverses conséquences, dont une des plus importantes était d'imposer la révision des données, en apparence si suggestives, de l'école de Pawlow, sur les variations adaptationnelles de la sécrétion du pancréas.

Caractères, propriétés et distribution de l'entérokinase.

b) En dehors de ce fait essentiel, j'ai précisé le caractère fermentaire de l'entérokinase et étudié dans le détail son mode d'action sur le suc pancréatique.

J'ai retrouvé ce ferment dans toute la série des vertébrés et l'ai mis en évidence en m'adressant non seulement à la sécrétion entérique, mais encore aux macérations ou aux extraits de muqueuse. Je me suis préoccupé de son origine et de sa distribution dans le tube intestinal.

J'ai vu enfin qu'il existe des diastases douées des mêmes propriétés dans les leucocytes, le sérum (traité par le chloroforme), les venins, certaines toxines microbiennes, et quelques espèces de champignons.

Activation du suc pancréatique par les sels de calcium.

c) J'ai établi que *les sels de calcium possèdent également la propriété de conférer au suc pancréatique inactif le pouvoir de digérer l'albumine*. Fait intéressant, l'action du calcium est « spécifique », les sels de ce métal ne pouvant être remplacés efficacement ni par ceux des métaux alcalins, ni par les sels plus voisins de baryum, de strontium ou de magnésium.

L'activation du suc pancréatique par les sels de chaux possède des caractères qui la distinguent de l'activation par la kinase, bien que nous ayons constaté entre ces deux phénomènes des rapports étroits. On peut aisément faire perdre à un suc la propriété d'être activé par les sels de chaux, tout en lui conservant la faculté de digérer l'albumine en présence de la kinase. La filtration du suc sur certaines

(1) Dastre : Rapport sur le prix La Caze, 1909 (*C. R. Acad. des Sc.*; 1909, t. CXLIX, p. 1270).

membranes (collodion), l'irradiation par les rayons ultra-violets réalisent cette dissociation.

Un autre fait des plus curieux et qui est particulier, lui aussi, à l'activation par les sels de chaux, c'est l'*influence de la paroi.*

Un suc pancréatique additionné de calcium, qui digère aisément un cube d'albumine lorsque le mélange est porté dans un tube de verre, reste inerte si le mélange est porté dans un tube analogue dont la paroi a été recouverte d'une couche de paraffine ou de cire. La digestion ne se produit pas ou est infiniment retardée dans un tube d'ébonite, alors qu'elle se fait rapidement dans un tube de métal tel que le platine par exemple.

Ces faits nous *ont permis d'établir un rapprochement assez inattendu entre les phénomènes de digestion et les phénomènes de coagulation du sang* (rôle de la chaux dans la formation du fibrin-ferment et de la trypsine active, action de la paroi dans les deux cas).

Toutes les données essentielles concernant l'activation du suc pancréatique par les sels de calcium ont été confirmées par Zunz.

d) *Les sels de chaux confèrent aussi au suc pancréatique le pouvoir de coaguler le lait.* La présure pancréatique, dont l'action diffère peu de celle de la présure gastrique, se forme parallèlement à la trypsine active et apparaît dans les mêmes conditions qu'elle. Lab pancréatique.

* * *

5° Mes recherches sur le suc pancréatique et le suc intestinal dans leurs rapports avec la digestion des matières albuminoïdes se complètent par quelques études relatives à la sécrétion de ces sucs, aux conditions qui la déterminent, aux propriétés et aux procédés d'obtention de l'agent sécrétoire, la sécrétine.

a) Nous avons, Pozerski et moi, prouvé que *la sécrétine préexiste sous sa forme définitive dans la muqueuse intestinale* et qu'elle peut en être extraite aisément sans avoir recours à l'action des acides. La simple ébullition de la muqueuse dans l'eau salée, les macérations dans les solutions salines concentrées ou dans l'eau salée physiologique à 0 degré, donnent des liquides doués de propriétés sécrétoires très intenses vis-à-vis du pancréas. Nous avons déterminé le mode d'action de ces divers agents d'extraction (destruction ou inhibition d'une diastase de l'intestin qui a la propriété de détruire la sécrétine) et montré que la notion d'une prosécrétine, classique jusque-là (Bayliss et Starling), était inexacte, données nouvelles qui ont été vérifiées par Gley et par Lalou. Préexistence de la sécrétine dans la muqueuse intestinale et procédés d'extraction de cette substance.

b) En collaboration avec Frouin, j'ai constaté que, dans les conditions physiologiques, la *sécrétion duodénale résulte*, comme la sécrétion pancréatique et la Sécrétion du suc duodénal.

sécrétion biliaire, *du passage du chyme stomacal acide dans l'intestin.* L'estomac tient donc sous sa dépendance la sécrétion des trois organes glandulaires dont les sucs sont nécessaires à la digestion intestinale.

L'expérience suggère, d'autre part, que l'acide exerce son action par l'intermédiaire de la sécrétine, puisque l'injection intraveineuse de cette substance provoque toujours une sécrétion plus ou moins abondante de suc duodénal.

* * *

Action protéolytique du sérum traité par le chloroforme.

6° Une série de recherches sur les ferments et antiferments du sérum sanguin (en partie avec E. Pozerski) nous a montré, entre autres faits, que ce liquide, dont on connaît depuis longtemps l'action antiprotéolytique, perd sa propriété lorsqu'il est traité préalablement par le chloroforme; bien plus, il acquiert le pouvoir de digérer lui même la caséine et la gélatine. Il reste, après ce traitement, sans action sur l'albumine, mais permet, à l'instar de la kinase, l'attaque de cette substance par le suc pancréatique inactif. Ce *renversement complet des propriétés du sérum, sous l'influence du chloroforme*, donne la clef de certains faits, relatifs à l'autodigestion de la fibrine, connus depuis longtemps, mais restés inexpliqués et que l'on avait qualifiés du nom de digestion chloroformique. Ces recherches ont été reprises et confirmées par Zunz.

Digestion de l'ovalbumine et du sérum par la papaïne, à haute température.

7° Reprenant (avec H. Mouton et E. Pozerski) l'étude de la digestion papaïnique, nous avons observé que *la papaïne peut digérer l'ovalbumine crue ou le sérum sanguin naturel à une vitesse considérable, à la température inusitée de 80°-95°.*

Cette particularité singulière, jointe à cet autre fait que la papaïne, laissée en présence de l'albumine, se détruit rapidement aux températures ordinaires, nous a permis, comme on le verra, d'expliquer un phénomène paradoxal, que nous avions primitivement observé, à savoir que l'effet diastasique apparent était en raison inverse de la durée du contact entre le ferment et la matière à transformer.

Ces faits, qui ont été aussitôt confirmés par Jonescu, Sachs, etc., ont été étudiés en détail, dans la suite, par E. Pozerski.

B. — Pathologie expérimentale et Physiologie pathologique.

Fièvre aseptique.

1° *Les injections aseptiques de sang dans les séreuses sont toujours suivies d'une élévation notable de la température.* Cette observation, que j'ai faite avec G. de Rouville en 1896, n'était pas sans intérêt à l'époque où elle fut publiée, puisqu'elle mettait hors de conteste l'existence d'une fièvre aseptique post-opératoire.

2° J'ai signalé (avec Bosc) que quelques *substances anticoagulantes* (extrait de sangsue, peptone) introduites dans le sang, sont capables de produire des modifications qui *augmentent les procédés de défense de l'organisme contre les agents infectieux.* Ces modifications se caractérisent par un accroissement remarquable de la vitalité et des propriétés phagocytaires des leucocytes et par l'augmentation du pouvoir bactéricide du sang. L'injection intraveineuse de ces substances, au lapin ou au chien, peut conférer à ces animaux une véritable immunité, et les protéger contre l'infection expérimentale due au streptocoque ou au coli-bacille. Action des substances anticoagulantes contre les infections expérimentales.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux qu'ont obtenus Wooldridge, dans ses expériences sur l'action empêchante des injections de fibrinogène des tissus vis-à-vis de l'infection charbonneuse, puis Freund et Gross dans leurs recherches sur les propriétés immunisantes de l'histone et de la nucléo-histone.

* * *

3° Les belles recherches de Bordet, sur la production des hémolysines artificielles par les animaux injectés de globules rouges étrangers, m'ont conduit à tenter de préparer des sérums toxiques pour d'autres éléments cellulaires et spécialement pour les éléments cellulaires des organes. Cytotoxines : sérum hépatotoxique et sérum névrotoxique.

J'ai réussi à obtenir, pour la première fois, un *sérum hépatotoxique* et un *sérum névrotoxique.* Mes expériences ont été à l'origine des nombreuses recherches qui ont été effectuées depuis sur les cytotoxines, et la pathologie générale n'a pas été sans en tirer parti.

* * *

4° Dans ces dernières années, je me suis spécialement occupé (avec Mlle Ledebt) de l'étude des venins, et voici les résultats essentiels auxquels nous avons été conduits : Action des venins sur le sérum : formation d'une hémolysine par action diastasique des venins.

a) L'*action hémolytique* si intense qui se manifeste, lorsqu'on met du venin de cobra et une petite quantité de sérum de cheval en présence des globules rouges, n'est pas due, comme on le croyait jusque-là (Ehrlich et ses élèves), à la combinaison d'un ambocepteur (venin) et d'un complément (sérum), mais *à la production d'une substance nouvelle libérée du sérum par une diastase du venin.*

Nous avons observé, en outre, que le venin, après avoir mis en liberté la substance directement hémolytique, la dédouble, de telle sorte que les mélanges venin-sérum, primitivement nocifs pour les globules, deviennent totalement inactifs, voire même empêchants. De tels mélanges renferment cependant la diastase inaltérée, car si on leur ajoute une nouvelle quantité de sérum, c'est-à-dire de matière à transformer, ils passent par les deux mêmes phases que primitivement : une première dans laquelle ils détruisent intensément les globules

rouges, une seconde dans laquelle ils redeviennent à nouveau inactifs. Le même processus peut d'ailleurs être reproduit un grand nombre de fois, par des additions successives de sérum et sans faire intervenir de nouvelles quantités de venin.

Poisons libérés par les venins aux dépens du vitellus de l'œuf.

b) En vertu de son action diastasique, le venin, mis en contact, *in vitro*, avec certains liquides organiques, émulsion de vitellus de l'œuf, par exemple, *libère non seulement des hémolysines, mais des substances douées d'une très grande toxicité pour les animaux.* Des doses infimes de venin de cobra, doses 1.000 ou 10.000 fois inférieures à la dose mortelle, mises en contact pendant quelques heures avec une petite quantité de vitellus d'œuf de poule, fournissent des mélanges qui tuent les animaux presque instantanément, lorsqu'ils sont injectés dans les veines.

Il est à présumer que des phénomènes analogues se produisent *in vivo* non seulement pour les venins, mais encore pour les toxines microbiennes, qui leur ressemblent à tant d'égards. Les uns et les autres doivent sans doute une grande part de leur action sur l'organisme aux diastases qu'ils renferment, diastases capables de transformer, à des doses infimes, des quantités considérables de substance, et, par suite, de faire subir peu à peu, à certains matériaux de l'organisme, des modifications profondes aboutissant à la formation de produits immédiatement nocifs.

*
* *

Je n'ai pas jugé à propos de faire figurer dans cet aperçu général un certain nombre de travaux qui ne se rattachent pas à des études d'ensemble. On en trouvera une analyse succinte dans les chapitres suivants.

PREMIÈRE PARTIE

PHYSIOLOGIE
ET CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

I

RECHERCHES SUR LA COAGULATION DU SANG DANS LA SÉRIE DES VERTÉBRÉS

1. **Sur la lenteur de la coagulation normale du sang des oiseaux** (*C. R. Acad. des Sc.*, 1er juin 1896, t. CXXII, p. 1281).
2. **Préparation d'un plasma pur et stable par simple centrifugation du sang d'oiseau** (*C. R. Soc. de Biol.*, 18 juillet 1896, t. XLVIII, p. 782).
3-4. **Recherches sur la coagulation du sang chez les oiseaux.** Deux mémoires (*Arch. de Physiol.*, avril 1897, t. IX, p. 334-346 et p. 347-352).
5. **Sur la coagulation du sang des reptiles** (*C. R. Soc. de Biol.*, 8 mai 1897, t. XLIX, p. 462).
6. **Sur la coagulation du sang chez les batraciens et les poissons** (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 mai 1897, t. XLIX, p. 489).
7. **Aperçu général sur la coagulation du sang chez les vertébrés** (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 mai 1897, t. XLIX, p. 507).

S'il est une notion qui paraissait bien établie en Physiologie, c'est celle de la rapidité avec laquelle se coagule le sang des oiseaux. Tous les ouvrages anciens qui traitent de la question, tous les auteurs qui s'en sont particulièrement occupés, le considéraient même comme étant le plus coagulable. C'est, d'ailleurs,

un fait d'observation banale que le sang qui s'écoule au niveau d'une plaie ou celui qui est reçu dans un vase après décapitation d'un oiseau se prend presque immédiatement en masse. Or, j'ai constaté, à l'inverse de ces données, que *le sang des oiseaux, recueilli pur, ne présente qu'une très faible aptitude à la coagulation spontanée* : il suffit de le puiser directement dans les vaisseaux, en évitant soigneusement le contact des tissus blessés, pour qu'il conserve, pendant plusieurs jours, toute sa fluidité, dans des récipients propres et stérilisés où on le recueille.

Quand la saignée est faite dans ces conditions, les globules rouges se déposent rapidement et il se forme à la surface une couche de plasma parfaitement limpide. Séparé, par décantation, des éléments figurés, ee plasma peut parfois être conservé liquide très longtemps. S'il est maintenu à leur contact, on constate cependant qu'après un temps mort, qui varie avec l'espèce animale d'où dérive le saog (nous avons expérimenté sur la poule, le canard, l'oie, la dinde, le pigeon), le plasma finit par se coaguler. Cette coagulation, une fois commencée, s'opère toujours avec lenteur et suivant un mode que nous avons minutieusement décrit dans l'un de nos mémoires : elle demande souvent plusieurs jours pour être complète et aboutit à un caillot tout à fait irrétractile.

Les choses se passent tout différemment si les récipients renferment la plus petite parcelle d'un tissu quelconque ou si l'on ajoute au sang, immédiatement après la saignée, une goutte du liquide obtenu soit par macération, soit par expression d'un tissu : alors que les échantillons témoins demandent, pour se coaguler, trois, quatre, cinq jours et davantage, ceux qui sont additionnés d'une trace d'extrait de tissu se prennent très rapidement en masse et le plus souvent la coagulation est complète en moins d'une minute.

Cette « expérience très saisissante » (1) montrait qu'*il existe dans les tissus une substance douée d'une activité coagulante extrêmement énergique*. Nous avons observé que cette substance perd ses propriétés par le chauffage. Les extraits portés à la température d'ébullition, pendant quelques minutes, n'exercent plus leur action primitive.

Les nombreux auteurs (Morawitz, Spiro, Bordet, L. Loeb, etc.) qui ont repris, après nous, l'étude de la coagulation chez les oiseaux et qui en ont confirmé toutes les données, ont proposé, pour désigner la substance active des tissus, des appellations diverses : thrombokinase (Morawitz), cytozyme (Spiro, Bordet), substance thromboplastique (Nolf), eoaguline (L. Loeb). Cette substance serait, d'après la plupart des conceptions récentes, un des éléments constitutifs du ferment de la fibrine. Par son union avec le thrombogène du plasma, elle donnerait naissance, en présence des sels de chaux, au véritable fibrin-ferment.

Il résultait de nos observations que, chez les oiseaux, animaux dont le sang ne présente qu'une très faible aptitude à la coagulation, les tissus sont doués d'une

(1) Chauveau : Rapport sur le prix Montyon 1897 (*C. R. Acad. des Sc.*, 1898, t. CXXVI, p. 112).

activité coagulante extrêmement marquée. Le fait nous parut d'autant plus curieux que les tissus empruntés à d'autres vertébrés, les mammifères, par exemple, se montraient inactifs lorsqu'ils étaient mis en rapport avec le sang d'oiseau. En même temps qu'elles démontraient, avec la plus grande netteté, le rôle défensif de la plaie, nos expériences semblaient donc indiquer qu'il existe une *véritable adaptation spécifique des propriétés coagulantes des tissus*. Cette spécificité a, d'ailleurs, été mise en évidence indiscutablement, depuis lors, par L. Loeb, Muraschew, etc., qui en ont fourni de nombreux exemples.

Malgré sa très faible aptitude à la coagulation spontanée, le sang des oiseaux finit toujours, plus ou moins tardivement, par se prendre en caillot. Comme je l'ai indiqué plus haut, les éléments figurés, dont on connaît depuis longtemps le rôle dans la formation du fibrin-ferment, sont ici encore les agents essentiels de cette coagulation tardive. J'ai pensé qu'en opérant la séparation rapide de ces éléments d'avec la partie liquide du sang, on obtiendrait des plasmas naturels parfaitement stables, dont il serait facile de faire l'étude. On sait que la préparation de tels plasmas est impossible à réaliser lorsqu'on s'adresse au sang des mammifères. « Les physiologistes et les chimistes, écrivait Arthus, ont étudié des plasmas plus ou moins modifiés et non les plasmas naturels, dont l'instabilité rend la connaissance presque impossible. »

La *simple centrifugation* du sang d'oiseau, recueilli aseptiquement dans une artère en évitant toute souillure par la plaie vasculaire, m'*a permis d'obtenir pour la première fois des plasmas naturels qui conservaient leur fluidité presque indéfiniment*. Je signalais, dans mon mémoire des *Archives de Physiologie*, plus d'un mois de conservation. Jouan et Staub, en multipliant davantage encore les précautions dans la récolte du sang et en utilisant un appareil centrifuge qui assure une séparation plus rapide et complète des éléments figurés, ont obtenu des plasmas dont la fluidité primitive n'était aucunement modifiée même après plus d'une année.

On conçoit qu'une méthode qui permet d'étudier aisément le plasma sanguin naturel non modifié, c'est-à-dire tel qu'il circule dans les vaisseaux, n'a pas été sans rendre des services à la chimie physiologique et à la pathologie expérimentale. De nombreux expérimentateurs l'ont utilisée depuis : les uns dans le but d'étudier de plus près les conditions et le mécanisme de la coagulation, les autres en vue de recherches sur la constitution chimique du sang. D'autres encore ont eu recours au plasma d'oiseau pour tenter d'élucider la part qui revient aux éléments figurés ou à la partie liquide du sang dans l'élaboration et la production des ferments et antiferments, des substances actives qui interviennent dans l'immunité, etc. Je me bornerai à rappeler, à cet égard, les recherches de Falloise, Hewlett, Jouan et Staub, Gessard, etc.

Les résultats de mes recherches sur la coagulation du sang chez les oiseaux me conduisirent à reprendre l'étude de ce phénomène dans la série des vertébrés.

S'il paraissait bien établi que chez les mammifères, le sang, prélevé directement dans les vaisseaux et soustrait au contact des tissus, se coagule toujours rapidement, rien ne prouvait qu'il en fût de même chez les reptiles, les batraciens ou les poissons, animaux chez lesquels la coagulation n'avait jamais été étudiée dans des conditions qui excluaient toute intervention des tissus. En fait, l'expérience nous a montré que *chez les reptiles, les batraciens et les poissons, le sang recueilli pur dans les vaisseaux, en évitant le contact des tissus lésés, reste, lui aussi, totalement incoagulable pendant un temps très long*. Ici encore, l'addition au sang d'un fragment d'organe ou d'une trace d'extrait de tissu accélère, dans d'énormes proportions, la prise en caillot. Le sang de tortue, de couleuvre, de crapaud ou de congre, pour ne citer que quelques exemples parmi les nombreux types que nous avons étudiés, — sang dont la coagulation spontanée ne s'effectue souvent qu'après plusieurs jours, — produit déjà de la fibrine après quelques minutes, s'il est additionné d'une ou deux gouttes d'extrait de muscle correspondant.

Si on sépare rapidement, par centrifugation, les éléments figurés, on obtient avec le sang de ces animaux, comme avec celui des oiseaux, des *plasmas* à la fois *purs et stables*. Nolf, qui a confirmé nos observations sur la coagulation du sang des poissons, a fait, en particulier, une étude très soignée du plasma de ces animaux.

A l'encontre du sang des oiseaux, des reptiles, des batraciens et des poissons, c'est-à-dire des *vertébrés ovipares ou à globules rouges nucléés*, le sang des *mammifères* quelles que soient les précautions prises pour le recueillir, se coagule toujours — sauf au début de la période embryonnaire, où précisément les globules sont nucléés — en un délai qui n'excède guère quinze à vingt minutes.

L'action accélérante de la plaie ne se manifeste pas moins chez ces animaux, fait qu'ont également vu et fort bien étudié, après nous, Spangaro, Arthus, etc., mais elle est ici beaucoup moins apparente, le sang étant déjà très coagulable par lui-même. Il n'en est pas moins vrai que le *rôle défensif de la plaie*, sur lequel nos recherches ont appelé l'attention, est loin d'être négligeable, surtout quand la coagulabilité propre du sang est diminuée, comme dans certains cas pathologiques.

Chez les autres vertébrés, où cette dernière condition est normale et permanente, l'intervention de la plaie revêt, plus manifestement encore, le caractère d'une véritable *fonction*, puisqu'elle constitue, en quelque sorte, chez eux, le seul procédé efficace de lutte contre les hémorragies.

II

FONCTION ANTICOAGULANTE DU FOIE. MODE D'ACTION DES SUBSTANCES DU GROUPE DE LA PEPTONE.

1. **Formation d'une substance anticoagulante par le foie en présence de la peptone** (*C. R. Acad. des Sc.*, 11 mai 1896, t. CXXII, p. 1072).
2. **Effets des injections intraveineuses de peptone après extirpation du foie combinée à la fistule d'Eck** [en collaboration avec E. Hédon] (*C. R. Soc. de Biol.*, 20 juin 1896, t. XLVIII, p. 633).
3. **Formation d'une substance anticoagulante par circulation artificielle de peptone à travers le foie** (*Arch. de Physiol.*, juillet 1896, t. VIII, p. 655-668).
4. **De l'action du sérum d'anguille sur la coagulation du sang.** (*C. R. Soc. de Biol.*, 16 janvier 1897, t. XLIX, p. 42).
5. **Rôle du foie dans l'action anticoagulante des extraits d'organes** (*C. R. Soc. de Biol.*, 27 février 1897, t. XLIX, p. 228).
6. **Action du sérum d'anguille et des extraits d'organes sur la coagulation du sang** (*Arch. de Physiol.*, juillet 1897, t. IX, p. 646-660).
7. **Propriétés anticoagulantes des toxalbumoses végétales** (*Montpellier Médical*, 19 février 1898).
8. **Le leucocyte joue un rôle essentiel dans la production de liquides anticoagulants par le foie isolé** (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 mars 1898, t. L, p. 354).
9. **Rôle respectif du foie et des leucocytes dans l'action des agents anticoagulants** (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 mars 1898, t. L, p. 357).
10. **Influence des injections simultanées de bile et de peptone sur la coagulation du sang** (*C. R. Soc. de Biol.*, 23 avril 1898, t. L, p. 427).
11. **Action leucolytique des agents anticoagulants du groupe de la peptone** (*Arch. de Physiol.*, juillet 1898, t. X, p. 508-521).
12. **Rôle respectif du foie et des leucocytes dans l'action des agents anticoagulants du groupe de la peptone** (*Arch. de Physiol.*, juillet 1898, t. X, p. 568-583).

13. **Recherches sur le mécanisme de l'action anticoagulante des injections intravasculaires de peptone, de sérum d'anguille et d'extraits d'organes** (1er mémoire d'ensemble in *Trav. du Lab. de Physiol. de l'Université de Montpellier*. O. Doin, Paris, 1898, p. 214-257).

14. **Nouvelles recherches sur le mécanisme d'action des agents anticoagulants du groupe de la peptone** (2e mémoire d'ensemble in. *Trav. du Lab. de Physiol. de l'Université de Montpellier*, O. Doin, Paris, 1898, p. 284-301).

15. **De la substance anticoagulante contenue dans le sang de peptone** (IVe Congrès Intern. des Physiol., Cambridge, 1898).

16. **Erythrolyse et actions anticoagulantes** (*C. R. Soc. de Biol.*, 28 octobre 1899, t. LI, p. 831).

17. **A propos de l'action du sérum d'anguille sur la coagulation du sang** (*Montpellier médical*, 17 décembre 1899).

18. **Contribution à l'étude des sérums antileucocytaires. Leur action sur la coagulation du sang** (*C. R. Acad. des Sc.*, 2 avril 1900, t. CXXX, p. 938).

19. **Mécanisme d'action des sérums antileucocytaires sur la coagulation du sang** (*C. R. Acad. des Sc.*, 23 avril 1900, t. CXXX, p. 1488).

20. **Action des sérums étrangers sur la coagulation du sang chez le chien** (XIIIe Congrès Intern. de Méd. *Section de Physiol., Phys. et Chim. biol.*, Paris, août 1900, p. 142, Masson, éd.).

21. **Nouvelles recherches sur l'action anticoagulante des extraits d'organes** (*in* V. Merel, *Thèse méd.*, Montpellier, 1902).

Il est établi depuis longtemps (Schmidt-Mülheim, Albertoni, 1880) que la peptone possède la propriété de suspendre la coagulation du sang chez le chien, lorsqu'elle est injectée rapidement dans les vaisseaux. On savait, d'autre part, que l'action de cette substance est indirecte (inefficacité sur le sang extrait des vaisseaux) et qu'elle résultait vraisemblablement de la formation ou de la mise en liberté dans le plasma (Fano) d'une substance nouvelle réellement douée de propriétés anticoagulantes.

Contejean (1895) se posa le premier la question de savoir quels sont les organes intéressés dans la formation de cette substance et il montra qu'il suffit de réduire la circulation dans le foie et les intestins pour atténuer considérablement l'action des injections de peptone. « Le foie et l'intestin, écrivait-il, peut-être un seul de ces organes, contribuent activement à produire, sous l'influence de la peptone, la substance rendant le sang incoagulable. » Il soutint toutefois que « toutes les cellules de l'organisme... produisent plus ou moins de substance anticoagulante, le foie et la masse intestinale se distingueraient seulement par une supériorité notable ».

Gley et Pachon (1895) établirent, après lui, que l'extirpation du foie peut supprimer d'une façon complète les effets habituels de la peptone et ils en concluent que l'intervention de cet organe est nécessaire à la manifestation de l'action anticoagulante.

Tel était l'état de la question au moment (1896) où j'entrepris, de mon côté, une longue série de recherches sur le mode d'action des substances anticoagulantes, recherches dont je ne puis donner ici qu'un rapide aperçu.

J'ai confirmé l'expérience de Gley et Pachon et lui ai donné — *en combinant l'extirpation du foie à la fistule d'Eck* — une plus grande valeur démonstrative.

En montrant que la peptone n'exerçait aucune action chez un animal dont le foie avait été extirpé, après abouchement de la veine porte à la veine cave, — pour permettre l'écoulement du sang veineux intestinal, — j'établissais d'une façon définitive qu'on ne pouvait songer à doter l'intestin de la même action que le foie, et que le rôle de ce dernier était réellement *spécifique*.

Si ces expériences d'extirpation du foie « démontraient que l'intervention de cet organe est une condition nécessaire de l'efficacité des injections de peptone, elles ne démontraient pas qu'elle en est une condition suffisante » (Arthus). Rien ne prouvait, en effet, que la substance anticoagulante fût formée au niveau du foie lui-même, et que l'intervention de cet organe fût exclusive. On pouvait imaginer des mécanismes plus complexes et penser, par exemple, que le foie se borne à faire subir à la peptone certaines modifications, lui permettant d'aller provoquer dans d'autres organes, peut-être même dans toutes les cellules de l'organisme, la formation définitive du produit anticoagulant.

J'ai pu trancher définitivement la question *en démontrant, par la méthode des circulations artificielles, que le foie isolé de l'organisme peut former, en présence de la peptone, une substance anticoagulante.*

L'expérience, telle que je l'ai réalisée à l'origine, consiste à faire circuler dans le foie, prélevé sur un chien tué par piqûre du bulbe, une solution à 1/10 de peptone de Witte dans l'eau salée physiologique. Le liquide, recueilli par les veines sus-hépatiques, après un seul passage de la solution peptonée, se montre doué de propriétés anticoagulantes sur le sang *in vitro*. Ajouté, à dose relativement faible, à du sang de chien, de chat, de lapin, de cobaye ou de cheval, il en empêche ou en retarde, pour un temps très long, la coagulation spontanée; injecté dans les veines du lapin, animal normalement réfractaire à l'action de la peptone, le même liquide suspend également la coagulation du sang à la sortie des vaisseaux.

Par contre, les circulations pratiquées dans d'autres organes que le foie (intestin, rate, poumon, cerveau, etc.) ont toujours donné des résultats négatifs.

Ces expériences, qui ont été répétées depuis par un très grand nombre d'observateurs (Dastre et Floresco, Camus, Nolf, Hornefier, Doyon, etc.), « ont

nettement établi que *la glande hépatique est le véritable* (et vraisemblablement le seul) *foyer de formation de l'agent anticoagulant* qui prend naissance dans l'organisme sous l'influence des injections intraveineuses de peptone » (Arthus).

La peptone n'est pas la seule substance qui détermine l'incoagulabilité du sang par injection dans les vaisseaux. A côté d'elle se groupent toute une série d'agents, dont l'action anticoagulante avait été signalée, sans qu'on se fût jamais préoccupé, pour aucun d'eux, du mécanisme de cette action.

J'ai repris l'étude détaillée de ces divers agents et démontré qu'ils interviennent tous par l'intermédiaire du foie. Mes recherches ont porté sur le sérum d'anguille et divers autres sérums normaux plus ou moins toxiques pour le chien, sur l'extrait de muscles d'écrevisse et de nombreux extraits d'organes, sur quelques diastases (invertine, émulsine, etc.), certaines toxines microbiennes (toxines du staphylocoque et du bacille pyocyanique), des venins, etc.

Comme la peptone, tous ces agents sont dépourvus d'action anticoagulante *in vitro*; le plus souvent même, ils accélèrent la coagulation. Ils ne manifestent d'effet anticoagulant qu'en injection rapide dans les vaisseaux. Le chien est toujours très sensible à leur action, alors que le lapin est habituellement réfractaire. Le sang recueilli chez un chien injecté avec l'un quelconque de ces agents, non seulement garde sa fluidité, mais se montre capable d'empêcher la coagulation spontanée des échantillons de sang normal auquel il est ajouté.

Tous ces caractères, que des recherches préliminaires m'avaient permis de reconnaître, faisaient présumer que, dans tous ces cas, le foie intervient, comme dans le cas de la peptone, et c'est en effet ce que l'expérience a démontré : le *sérum d'anguille*, les *extraits d'organes*, l'*invertine* ou la *toxine pyocyanique*, par exemple, se montrent *inefficaces après ablation du foie*; *ils fournissent*, d'autre part, comme la peptone, *des liquides doués de propriétés anticoagulantes directes lorsqu'on les fait circuler à travers un foie isolé*. Les circulations faites dans d'autres organes ne donnent que des résultats négatifs.

Ces faits constituaient une *démonstration évidente de l'identité du mécanisme d'action des diverses substances anticoagulantes* qui ont été étudiées. Ils *généralisaient le rôle du foie* et imposaient définitivement, par là même, la notion d'une véritable *fonction anticoagulante* de cet organe. « Ce qui fait le grand intérêt de la réaction de l'organisme à la propeptone, écrit Nolf, c'est qu'elle est générale. Comme Delezenne l'a montré, elle se produit avec l'injection intraveineuse de venins, de toxines... ». « L'intoxication propeptonique, écrit encore le même auteur, n'est que l'exagération d'une réaction d'auto-régulation qui s'exerce à tous les moments de la vie normale et qui a pour effet de rétablir sans cesse la stabilité du sang que la fonction des organes tend, de façon constante, à diminuer. » (Rapport sur la Physiopathologie de la coagulation du sang, XIII[e] Congrès français de médecine, Paris, 13-16 octobre 1912.)

On sait d'ailleurs quel développement a pris, depuis lors, l'étude de cette question, à la suite des recherches nouvelles de Nolf, de Doyon, etc., et les applications que l'on en a faites à la physiopathologie de la coagulation du sang. Je me bornerai à rappeler ici que c'est la méthode des circulations artificielles qui a permis à Nolf de démontrer que, dans l'anaphylaxie comme dans l'intoxication peptonée, l'incoagulabilité du sang est due à la formation d'une substance anticoagulante au niveau du foie.

Dans une seconde série de recherches, je me suis efforcé de pénétrer plus complètement le mécanisme intime des actions anticoagulantes.

J'ai montré, tout d'abord, que *la présence de sang dans le foie est nécessaire* pour que cet organe manifeste son action : un foie lavé par une solution de NaCl, puis injecté de peptone, donne des liquides inactifs, alors que le même organe, lavé à nouveau, puis injecté d'un mélange de sang et de peptone, donne des liquides doués de propriétés anticoagulantes énergiques (confirmé par Dastre et Floresco, Horneffer, etc.).

J'ai observé, d'autre part, que tous les agents du groupe de la peptone présentent, avec cette substance, le caractère commun — depuis longtemps observé pour la peptone — de provoquer, lorsqu'ils sont injectés dans les veines, une *hypoleucocytose* extrêmement marquée et une chute considérable de la pression sanguine.

L'hypoleucocytose peptonique, rapportée par Samson-Himmelstjerna, Loewit, Wright, etc., à la destruction des leucocytes dans le torrent circulatoire, avait été attribuée par d'autres auteurs (Halliburton, Bruce, etc.), à l'arrêt de ces éléments dans les petits vaisseaux et à leur migration dans les tissus. J'ai montré que si une chute considérable de la pression sanguine, analogue à celle qui suit les injections de peptone, pouvait abaisser très notablement le nombre des leucocytes dans le sang des gros troncs vasculaires, l'hypoleucocytose peptonique résultait aussi, pour une part importante, de la *destruction des leucocytes* dans le sang circulant.

Ajoutée au sang *in vitro*, dans des conditions que j'ai précisées très explicitement, la peptone manifeste, en effet, une action destructive sur les globules blancs, et cette action se retrouve avec les divers agents du même groupe.

On a montré à la vérité, depuis lors, que l'action leucolytique de la peptone n'est pas primitive et qu'elle ne peut s'exercer sans le concours du plasma (Marouchine, Nolf) ; la peptone, en effet, n'agit ni sur les leucocytes des exsudats, ni sur ceux du sang défibriné; il n'en est pas moins vrai que, dans les conditions où je me suis placé (sang total), son action sur les globules blancs est évidente.

Ces observations (nécessité de la présence du sang; action de la peptone et des agents du même groupe sur les leucocytes du sang total) m'ont conduit à admettre que l'effet des agents anticoagulants était subordonné à leur pouvoir leucolytique et, qu'en fait, le globule blanc ou ses produits de désintégration

jouaient, comme le foie lui-même, un rôle essentiel dans les actions anticoagulantes indirectes.

J'en ai fourni d'ailleurs une nouvelle preuve en montrant que les *sérums leucotoxiques artificiels* (voir page 72) rendent le sang incoagulable lorsqu'ils sont injectés dans les vaisseaux, et que leur action, comme celle de la peptone, s'exerce par l'intermédiaire du foie.

L'interprétation que j'ai proposée (arrêt par le foie des substances coagulantes dérivées du leucocyte et mise en liberté, dans le plasma, des substances anticoagulantes) ne constituait évidemment qu'une hypothèse provisoire, à laquelle on devait être nécessairement amené à en substituer d'autres, au fur et à mesure des nouvelles acquisitions. Celle qu'a proposée Nolf, outre qu'elle s'accorde avec les faits essentiels que j'ai signalés, est en harmonie avec les données nouvelles apportées par Doyon et ses collaborateurs sur la préexistence d'une substance anticoagulante (antithrombine ou antithromhosine, comme on l'appelle aujourd'hui) dans la cellule hépatique. On sait que, pour Nolf, la peptone ou les agents du même groupe (agents thromboplastiques) possèdent à un haut degré la propriété de favoriser les phénomènes de coagulation au niveau des éléments cellulaires. Lorsqu'ils pénètrent dans le sang, ils déterminent — par le fait même des coagulations péricellulaires qu'ils provoquent — l'altération des leucocytes et des cellules endothéliales. La cytolyse qui s'ensuit a pour conséquence un enrichissement du plasma en substances coagulantes (thrombozyme) et c'est au contact de ces dernières que, par un véritable processus de défense, le foie réagit et libère l'antithrombine.

Ainsi considérée, la réaction du foie présente le caractère d'une fonction régulatrice s'exerçant constamment, mais dont l'activité peut être profondément modifiée sous l'influence, non seulement des troubles qui atteignent cet organe, mais encore des altérations pathologiques du sang ou de ses éléments essentiels.

C'est à ce titre que la question de la fonction anticoagulante du foie, qui paraissait à l'origine ressortir exclusivement au domaine de la physiologie, intéresse aujourd'hui la pathologie et la médecine.

Outre les faits fondamentaux que je viens de rappeler, on trouvera, dans mes différentes notes ou mémoires relatifs à l'étude des substances anticoagulantes, une série de données difficiles à systématiser, et dont je me bornerai à citer celles qui me paraissent les plus intéressantes.

a) La *substance anticoagulante* formée par le foie, séparée des matières albuminoïdes, auxquelles elle adhère fortement, *résiste à l'ébullition*, fait confirmé par Spiro et Ellinger et plus récemment par Doyon et ses collaborateurs, qui ont montré, en outre, que l'antithrombine hépatique présente tous les caractères d'une nucléo-albumine.

b) Une première injection de peptone, non seulement confère à l'animal

injecté l'immunité contre les effets d'une seconde injection de la même substance (Schmidt-Mülheim), mais le *protège contre l'action anticoagulante de l'un quelconque des agents du même groupe* : sérum d'anguille, extrait de muscle d'écrevisse, etc.

c) On peut, par une injection préalable de *bile* dans les vaisseaux, rendre le chien *réfractaire* aux effets anticoagulants habituels d'une injection de peptone. Si la bile est introduite dans le torrent circulatoire après la peptone, c'est-à-dire quand la coagulation est déjà suspendue, l'incoagulabilité persiste.

Cette action empêchante de la bile, qui s'observe également lorsqu'on substitue à ce liquide les sels biliaires (glychocolate et taurocholate de soude), paraît être en rapport étroit avec la destruction intense des hématies, qui suit l'introduction de ces substances dans les vaisseaux. J'ai constaté, en effet, que toute une série de *poisons fortement hémolytiques* (toluylène-diamine, saponine, pyrogallol, hydrogène arsénié, etc.) donnent les mêmes résultats. L'action empêchante de toutes ces substances ne se limite pas d'ailleurs à la peptone, mais s'exerce, à des degrés divers, vis à-vis de tous les agents du même groupe.

d) Certaines substances, telles que le sérum d'anguille, qui rendent le sang incoagulable, lorsqu'elles sont injectées à faible dose dans les vaisseaux, peuvent tuer d'emblée les animaux par *coagulation intravasculaire* si la quantité injectée est relativement élevée.

Après extirpation du foie, la mort immédiate, par *thrombose généralisée*, est pour ainsi dire de règle, lorsqu'on utilise certains agents capables de libérer brusquement dans le torrent circulatoire — par destruction intense des leucocytes ou des hématies — une grande quantité de substances coagulantes. Ce phénomène s'observe très fréquemment, en particulier, lorsqu'on s'adresse aux *sérums leucotoxiques artificiels*.

III

RECHERCHES SUR LA CIRCULATION

I. — *Modifications de la circulation périphérique produites par la strychnine, les affusions froides, etc.*

1. **Vaso-dilatation périphérique produite par la strychnine** [en collaboration avec E. Wertheimer (*C. R. Soc. de Biol.*, 28 juillet 1894, t. XLVI, p. 632).
2. **Action vaso-dilatatrice de la strychnine** (*Arch. de Physiol.*, novembre 1894, t. VI, p. 899-908).
3. **A propos de l'action vaso-dilatatrice de la strychnine** (*Soc. de Méd. du Nord*, mars 1895).
4. **Sur les actions vaso-dilatatrices réflexes** (*Montpellier médical*, 1898, t. VII, p. 481).
5. **Contribution à l'étude des vaso-dilatations actives** (*IVe Congrès internat. de Physiol.*, Cambridge, août 1898).

L'élévation de la pression artérielle qui suit l'injection de quelques milligrammes de *strychnine*, chez un animal curarisé, est souvent si accusée que l'on avait admis *a priori* (Vulpian) que la strychnine provoque une constriction générale des vaisseaux. En 1891, E. Wertheimer signalait qu'au moment où la pression artérielle s'élève, sous l'influence d'une injection de strychnine, une rougeur intense envahit la muqueuse des lèvres et de la langue.

Reprenant ces expériences, nous avons constaté que la *vaso-dilatation*, déterminée par cet agent, *s'étend à toute la périphérie*.

a) Si, dans la veine saphène d'un chien complètement curarisé, on fait une injection de quelques milligrammes de sulfate ou de chlorhydrate de strychnine, le thermomètre, maintenu dans un espace interdigital d'une patte postérieure, accuse, peu après, une élévation très sensible de la température périphérique.

Cette ascension thermométrique, qui se chiffre le plus souvent par 3 ou 4 degrés, peut atteindre exceptionnellement 11 et même 12 degrés.

Le phénomène — qui ne peut être attribué à une surproduction de chaleur, puisqu'il est exclusivement périphérique — correspond à une dilatation intense du réseau vasculaire de la peau, dilatation qu'il est facile d'apprécier, dans de certaines conditions, par la simple méthode coloriscopique. La vaso-dilatation

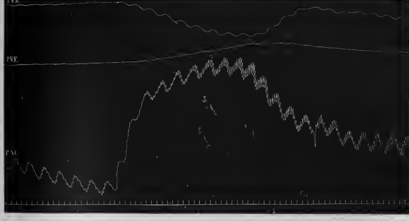


Fig. 1. — *Action vaso-dilatatrice de la strychnine.* — P.A.C., indique la pression carotidienne; P.V.F., la pression dans la veine fémorale; P.V.R., la pression dans la veine rénale.

ne se limite d'ailleurs pas à la peau, mais atteint les tissus profonds. La température du muscle augmente, en effet, en même temps que celle du tégument.

L'inscription simultanée de la pression artérielle et de la pression veineuse fémorale montre, du reste, qu'au moment où la pression aortique s'élève, la pression dans la veine fémorale subit elle-même une ascension qui, dans certains cas, peut être extrêmement marquée. A la hausse de pression dans la veine fémorale, due à la dilatation des réseaux vasculaires périphériques, correspond une chute de pression dans la veine rénale, qui traduit le resserrement des petits vaisseaux de l'aire abdominale (fig. 1).

b) Si on mesure, en même temps que la température de la patte, celle du

rectum et de la veine cave inférieure, on constate que ces dernières s'abaissent pendant que la première augmente. Cet abaissement de la température centrale, déjà observé par Muron, n'est pas dû, comme le croyait Vulpian, à la contraction des artères périphériques, qui fait rentrer brusquement dans la circulation une grande quantité de sang refroidi; c'est, au contraire, par suite de son afflux exagéré à la périphérie que le sang se refroidit, et que sa température diminue dans les vaisseaux profonds : le mécanisme est semblable à celui qui, dans l'asphyxie, par exemple, fait baisser la température centrale.

Ces expériences ont fourni un nouvel exemple des *balancements* qui existent entre la circulation périphérique et la circulation abdominale.

L'action de la strychnine sur l'ensemble du système vaso-moteur est exactement comparable, en effet, à celle de l'asphyxie (Dastre et Morat) et de l'excitation des nerfs sensibles (Heidenhain et Grützner).

c) E. Wertheimer avait observé que la rougeur qui envahit la muqueuse des lèvres et de la langue, à la suite d'une injection de strychnine, ne se produit plus chez un animal dont le lingual est sectionné. J'ai montré, de mon côté, que la congestion qui se produit dans les muscles des membres et la peau du tégument n'est pas due, exclusivement tout au moins, au refoulement mécanique du sang vers la périphérie par constriction des vaisseaux profonds, mais relève d'un phénomène de *vaso-dilatation active*.

En inscrivant les variations de volume d'un membre séparé, — membre dont les connexions nerveuses ont été conservées, mais dont les vaisseaux ont été abouchés aux vaisseaux homologues d'un autre animal, — on observe, en effet, qu'une injection de strychnine peut encore déterminer une élévation de la courbe du volume du membre. On obtient d'ailleurs généralement le même résultat lorsqu'on provoque la mise en jeu simultanée des centres vaso-constricteurs et des centres vaso-dilatateurs en s'adressant à l'asphyxie ou à l'excitation des nerfs sensibles, par exemple.

6. De l'influence des affusions froides sur la circulation de la peau [en collaboration avec E. Wertheimer] (*C. R. Soc. de Biol.*, 6 janvier 1900, t. LII, p. 1).

Une affusion froide sur le thorax d'un chien curarisé détermine une élévation de la température de la peau. Un thermomètre, placé dans un espace interdigital, accuse, pendant la durée de l'affusion et de la hausse de pression artérielle qui l'accompagne, une ascension qui atteint souvent 2 à 3 degrés. Pendant le même temps, la température des muscles des membres s'élève également, alors que celle du rectum s'abaisse fortement.

Ces expériences prouvent qu'au cours des affusions froides, le réseau vasculaire de la peau participe à la dilatation qui atteint les vaisseaux des organes périphériques sous-cutanés. Wertheimer avait montré antérieurement que, sous

l'influence des excitations thermiques du tégument, le volume des membres augmente.

Ces expériences laissent intacte la question des modifications circulatoires que la réfrigération provoque *in situ* (Hallion).

II. — *Pression veineuse*.

7. **Sur les variations de la pression veineuse, 1er mémoire** (*Archiv. de Physiol.*, janvier 1895, t. VII, p. 172-180).
8. **Sur les variations de la pression veineuse, 2e mémoire** (*Arch. de Physiol.*, avril 1895, t. VII, p. 315-327.)

La mesure ou l'inscription des variations de la pression latérale dans la veine efférente d'un organe, faite concurremment à l'inscription de la pression artérielle

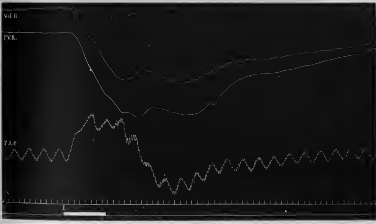


FIG. 2. — ***Effets de l'excitation d'un nerf sensible sur la pression dans la veine rénale et sur le volume du rein.*** — **P. A. C., désigne la pression artérielle; P. V. R., la pression dans la veine rénale gauche; Vol. R., le volume du rein droit; S, la ligne des secondes. — En E, excitation du sciatique par un courant d'induction.**

générale, est une méthode capable de renseigner très exactement sur le sens et la nature des modifications circulatoires dont cet organe est le siège. Cette

méhode a été, généralement, peu utilisée par les physiologistes. Ils lui ont préféré la méthode pléthysmographique, ou encore la méthode d'inscription simultanée de la pression artérielle générale et de la pression dans le bout périphérique d'une des artères afférentes de l'organe étudié.

Pour s'assurer de la valeur exacte des indications fournies par la méthode de l'inscription des pressions veineuses, il était utile de confronter les résultats qu'elle fournit avec ceux que donne, dans les mêmes conditions expérimentales, une autre méthode : la méthode pléthysmographique. Il n'était pas inutile de comparer, d'autre part, les variations de la pression veineuse dans des terri-

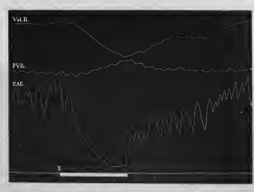


Fig. 3. — *Effets de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique sur la pression dans la veine rénale et sur le volume du rein.* — Dans cette expérience, l'excitation du pneumogastrique en E s'est exercée sur un cœur déjà fortement ralenti.

toires différents, et spécialement dans ceux où les réactions vasculaires sont souvent de sens opposé (veine rénale et veine fémorale.)

L'intérêt de nos observations résulte surtout de ce que l'inscription de la pression veineuse dans la veine efférente d'un organe (rein) a été faite, chez le même animal, simultanément à l'inscription du volume de cet organe. Les courbes obtenues se contrôlent ainsi l'une par l'autre, sans qu'on ait jamais à faire intervenir, dans l'étude de leur comparaison, des variations d'ordre individuel ou expérimental. Pour la même raison, nos inscriptions de pression dans la veine rénale et dans la veine fémorale ont toujours été faites simultanément chez le même animal.

a) L'inscription simultanée de la pression dans la veine rénale et du volume du rein nous a montré que les modifications circulatoires qui se produisent par l'intermédiaire du système vaso-moteur se traduisent constamment par des

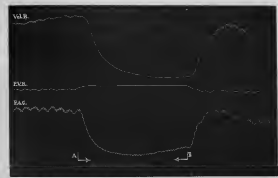


Fig. 4. — *Influence de l'insufflation du poumon sur la pression dans la veine rénale et sur le volume du rein.* — Insufflation de A en B.

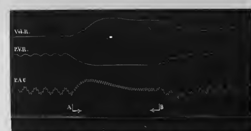


Fig. 5. — *Influence de l'arrêt de la respiration artificielle sur la pression dans la veine rénale et le volume du rein.* — Arrêt de la respiration artificielle de A en B. La respiration a été rétablie avant que se manifestent les premiers phénomènes asphyxiques.

variations absolument parallèles des deux courbes, variations qui sont de sens contraire à celles de la pression artérielle générale.

L'excitation des nerfs sensibles, l'asphyxie, les affusions froides, les injections de strychnine, qui déterminent une constriction rénale, mise en évidence anté-

rieurement par la méthode oncométrique, produisent, en même temps que la hausse de pression artérielle, un abaissement simultané de la courbe pléthysmographique et de la courbe de pression veineuse. Quand les appareils sont convenablement sensibilisés, on obtient des tracés pour ainsi dire superposables dans toute leur étendue. Celui que reproduit la figure 2 et qui traduit les effets de l'excitation du sciatique chez un chien curarisé peut servir de type : l'asphyxie, les injections de strychnine, et les affusions froides, comme l'avait déjà montré Wertheimer, donnent exactement les mêmes résultats.

Quand les modifications circulatoires ont une origine centrale, c'est-à-dire

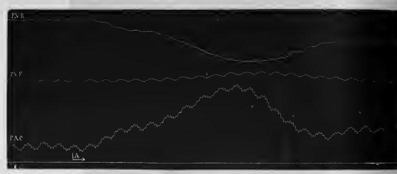


Fig. 6. — *Effets des affusions froides sur la pression dans la veine rénale et dans la veine fémorale.* En A, début d'une affusion de courte durée.

dépendent d'états fonctionnels du cœur ou du poumon, la courbe de volume du rein et celle de la pression dans la veine rénale varient en sens inverse l'une de l'autre, le tracé du volume suivant toujours exactement celui de la pression artérielle.

L'arrêt ou le ralentissement du cœur, produits par l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique, en fournissent un premier exemple (fig. 3).

L'insufflation du poumon (fig. 4) ou l'arrêt de la respiration artificielle (fig. 5) produisent le même résultat, si l'on a soin de ne pas les prolonger jusqu'à la période asphyxique.

Je ne puis m'arrêter ici sur l'interprétation de ces phénomènes, interprétation que j'ai développée pour chacun d'eux dans les mémoires originaux.

b) L'inscription simultanée de la pression dans la veine rénale et dans la veine fémorale m'a permis de confirmer, par cette méthode, les données essen-

tielles relatives à l'antagonisme de la circulation viscérale et de la circulation périphérique. On sait, en effet, que l'excitation globale (directe ou réflexe) des



Fig. 7. — *Influence de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique sur la pression dans la veine rénale et la veine fémorale.* — En E, excitation du pneumogastrique.



Fig. 8. — *Influence de l'arrêt de la respiration artificielle sur la pression dans la veine rénale et dans la veine fémorale.* — De A en B, arrêt de la respiration artificielle. La respiration a été rétablie avant que se manifestent les premiers phénomènes asphyxiques.

centres vaso-moteurs détermine, en même temps que la constriction des artérioles des viscères, la dilatation des petits vaisseaux de la peau et des membres.

A vrai dire, la formule dite des *balancements circulatoires*, n'a pas, comme l'a fort bien montré François-Franck, la valeur absolue qu'on lui avait attribuée tout d'abord; mais elle reste vraie dans son ensemble. Les divers tracés que j'ai obtenus montrent, en tout cas, que, sous l'influence de l'excitation des nerfs sensibles, de l'asphyxie, des affusions froides (fig. 6) ou des injections de strychnine (fig. 1), la pression s'élève dans la veine fémorale alors qu'elle s'abaisse dans la veine rénale, et que la pression aortique subit son ascension caractéristique.

Quand les modifications de la circulation ne relèvent plus de l'état des petits vaisseaux, mais ont leur origine dans des troubles fonctionnels du cœur ou du poumon, la pression subit, au contraire, des variations parallèles dans les deux veines. C'est ce que l'on observe, lors de l'arrêt du cœur provoqué par l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique (fig. 7), et c'est ce que l'on observe encore quand on modifie, soit par l'insufflation du poumon, soit par l'arrêt de la respiration artérielle — n'allant pas jusqu'à l'asphyxie — l'état de la circulation pulmonaire (fig. 8).

On peut résumer les données essentielles qui résultent de notre étude sur les variations de la pression veineuse dans le tableau suivant où P. A. désigne la pression aortique, Vol. R. le volume du rein, P. R. la pression veineuse rénale et P. F. la pression dans la veine fémorale.

ORIGINE DES MODIFICATIONS CIRCULATOIRES	P. A.	Vol. R.	P. R.	P. F.
Périphérique (vaso-motrice)	+ —	— +	— +	+ —
Centrale (cardiaque ou pulmonaire)	+ —	+ —	— +	— +

III. — *Nerfs vaso-sensibles.*

9. — Démonstration de l'existence de nerfs vaso-sensibles régulateurs de la pression sanguine (*C. R. Acad. des Sc.*, 29 mars 1897, t. CXXIV, p. 700).

Les expériences d'Heger et de ses élèves avaient montré qu'il existe, dans la paroi interne des vaisseaux, des nerfs sensitifs. Ces auteurs avaient observé, en effet, que des excitants chimiques, tels que : la nicotine, le nitrate d'argent, etc., injectés dans un organe complètement séparé du corps et relié seulement à lui par

ses nerfs, déterminent des modifications circulatoires réflexes en d'autres points de l'organisme.

Je me suis demandé si les variations brusques de la pression sanguine n'étaient pas capables d'agir sur les nerfs sensibles des vaisseaux pour produire à distance des modifications analogues à celles qu'avaient observées Heger en utilisant les excitants chimiques.

Pour résoudre cette question, j'ai eu recours au dispositif expérimental suivant:

Deux chiens curarisés A et B, soumis à la respiration artificielle, sont attachés côte à côte sur la table chauffante.

A l'animal A, on fait la section d'un des membres inférieurs à la racine; on coupe successivement la peau et les masses musculaires au thermocautère; on scie le fémur, dont on réunit les deux fragments par une pince double. On ne laisse intacts que l'artère et la veine fémorale, les nerfs sciatique et crural.

Les vaisseaux fémoraux du chien B — dont on a rendu au préalable le sang incoagulable par une injection d'extrait de sangsue — sont abouchés, par l'intermédiaire de canules de verre vaselinées, aux vaisseaux homologues du membre séparé, le bout périphérique de l'artère et de la veine fémorales de l'animal A étant réunis au bout central de l'artère et de la veine fémorales de B.

Dans ces conditions, le membre inférieur du chien A est totalement irrigué par le sang de B, bien qu'il soit encore en continuité nerveuse, par l'intermédiaire du sciatique et du crural, avec le reste du corps de l'animal auquel il appartient.

L'expérience étant ainsi disposée, on met l'artère carotide de chacun des deux animaux en rapport avec un manomètre, puis on excite, au moyen d'un courant d'induction, le bout central du nerf médian du chien B. Cette excitation, qui détermine chez cet animal une brusque augmentation de la pression aortique, se traduit également chez A par une ascension de la colonne manométrique.

Cette ascension ne peut s'expliquer que par un mécanisme réflexe, dont le point de départ a son siège dans la paroi des vaisseaux de la patte isolée, et dont la mise en jeu a été l'excitation des terminaisons sensitives vasculaires par l'élévation brusque de la pression.

Les résultats de cette expérience conduisent à penser que, dans les conditions physiologiques, les nerfs sensibles des vaisseaux interviennent dans les mécanismes régulateurs de la pression sanguine.

IV

DIGESTION PANCRÉATIQUE DES MATIÈRES ALBUMINOIDES

Avant d'exposer mes recherches sur la digestion pancréatique des matières albuminoïdes, je dois rappeler brièvement, en me limitant aux points dont je me suis occupé, quel était l'état de la question au moment où j'en ai abordé l'étude.

En 1899, Chepovalnikoff, élève de Pawlow, découvrait que le suc intestinal — auquel on n'avait attribué jusque-là aucun rôle dans la digestion des matières albuminoïdes — possédait la propriété de *renforcer*, dans *certaines conditions déterminées*, *l'activité tryptique* du suc pancréatique.

« Fait essentiel, écrit Pawlow, cette action renforçante est tantôt plus grande, tantôt plus faible, suivant un rapport direct avec certaines conditions. Pourquoi cette action favorisante et pourquoi son irrégularité et son inconstance? » D'après ce physiologiste, en effet, alors que le suc intestinal augmentait très nettement, et parfois dans d'énormes proportions, l'activité de certains sucs pancréatiques, — tels ceux d'animaux soumis au régime du pain ou du lait, — il se montrait totalement *inefficace* sur le suc des animaux nourris exclusivement à la viande. Chez ces derniers « au contraire, il abaisse souvent un peu — quel qu'en soit le motif — le degré d'action protéolytique du suc pancréatique ».

Ces données paraissaient cadrer parfaitement avec la conception finaliste, que Pawlow professait alors, sur les processus d'adaptation auxquels était assujetti le travail des glandes digestives. Dans cette conception, l'utilité d'une « *action renforçante* » de l'entérokinase sur le suc pancréatique apparaissait comme variable suivant le régime alimentaire : *nulle* dans le *régime carné*, *appréciable* dans les *régimes mixtes* et *particulièrement considérable* dans les *régimes de pain et de lait*, où le ferment, dans un intérêt physiologique que nous n'avons pas à rappeler ici, se trouvait être, d'après Pawlow, sécrété presque exclusivement à l'état de zymogène.

On verra qu'à la suite de nos recherches, la question s'est présentée sous un

aspect tout différent. Nous avons prouvé que le suc pancréatique pur était *toujours sécrété à l'état inactif* vis-à-vis de l'albumine, que le suc intestinal n'avait pas seulement une *action renforçante éventuelle*, mais, dans les conditions que Pawlow avait en vue, était aussi indispensable à la digestion tryptique que le suc pancréatique lui-même, et que, par conséquent, les processus d'adaptation invoqués par cet auteur n'existaient pas.

De cette étude se sont dégagées plusieurs notions nouvelles, auxquelles j'ai pu en rattacher une autre, en apparence indépendante : celle de l'*activation* du suc pancréatique *par les sels de chaux*.

I. — *Rôle respectif du suc pancréatique et du suc intestinal. — Les Kinases.*

1. **Sur la digestion tryptique des matières albuminoïdes** (*Ve Congrès international de Physiol.*, Turin, septembre 1901).
2. **L'action du suc intestinal dans la digestion tryptique des matières albuminoïdes** (*C. R. Soc. de Biol.*, 28 décembre 1901, t. LIII, p. 1161).
3. **L'entérokinase et l'action favorisante du suc intestinal sur la trypsine dans la série des vertébrés** (*C. R. Soc. de Biol.*, 28 décembre 1901, t. LIII, p. 1164).
4. **Sur la distribution et l'origine de l'entérokinase** (*C. R. de Biol.*, 8 mars 1902, t. LIV, p. 281).
5. **Sur la présence dans les leucocytes et les ganglions lymphatiques d'une diastase favorisant la digestion tryptique des matières albuminoïdes** (*C. R. Soc. de Biol.*, 8 mars 1902, t. LIV, p. 283).
6. **A propos de l'action de la chaleur sur l'entérokinase** (*C. R. Soc. de Biol.*, 19 avril 1902, t. LIV, p. 431).
7. **Les kinases leucocytaires et la digestion de la fibrine par les sucs pancréatiques inactifs** (*C. R. Soc. de Biol.*, 24 mai 1902, t. LIV, p. 590).
8. **L'action favorisante de la bile sur le suc pancréatique dans la digestion de l'albumine** (*C. R. Soc. de Biol.*, 24 mai 1902, t. LIV, p. 592).
9. **La sécrétion physiologique du pancréas ne possède pas d'action digestive propre vis-à-vis de l'albumine** [en collaboration avec A. Frouin] (*C. R. Soc. de Biol.*, 11 juin 1902, t. LIV, p. 691, et *C. R. Acad. des Sc.*, 16 juin 1902, t. CXXXIV, p. 1526).
10. **Sur l'action protéolytique de certains sucs pancréatiques de fistule temporaire** (*C. R. Soc. de Biol.*, 14 juin 1902, t. LIV, p. 693).
11. **Sur l'action protéolytique des sucs pancréatiques de pilocarpine** (*C. R. Soc. de Biol.*, 12 juillet 1902, t. LIV, p. 890).

12. **Sur les différents procédés permettant de mettre en évidence la Kinase leucocytaire** (*C. R. Soc. de Biol.*, 12 juillet 1902, t. LIV, p. 893).

13. **Les Kinases microbiennes. Leur action sur le pouvoir digestif du suc pancréatique vis-à-vis de l'albumine** (*C. R. Soc. de Biol.*, 19 juillet 1902, t. LIV, p. 998, et *C. R. Acad. des Sc.*, 28 juillet 1902, t. CXXXV, p. 252).

14. **Sur l'existence d'une Kinase dans le venin des serpents** (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902, t. LIV, p. 1076, et *C. R. Acad. des Sc.*, 11 août 1902, t. CXXXV, p. 328).

15. **Sur la présence d'une Kinase dans les Champignons Basidiomycètes** [en collaboration avec H. Mouton] (*C. R. Soc. de Biol.*, 10 janvier 1903, t. LV, p. 27, et *C. R. Acad. des Sc.*, 19 janvier 1903, t. CXXXVI, p. 167).

16. **Action du suc pancréatique et du suc intestinal sur les hématies** (*C. R. Soc. de Biol.*, 7 février 1903, t. LV, p. 171).

17. **Nouvelles observations sur la sécrétion physiologique du pancréas. — Le suc pancréatique des bovidés** [en collaboration avec A. Frouin] (*C. R. Soc. de Biol.*, 4 avril 1903, t. LV, p. 455).

18. **Nouvelles observations sur l'action kinasique de la fibrine.** (*C. R. Soc. de Biol.*, 30 janvier 1904, t. LVI, p. 166).

a) Inactivité du suc pancréatique vis-à-vis de l'albumine. Rôle essentiel de l'entérokinase.

Nous avons repris l'étude de la sécrétion pancréatique sur des animaux porteurs de fistule permanente. C'est cette méthode que Pawlow avait préconisée et exclusivement employée, considérant comme anormaux les sucs de fistule temporaire.

Nous avons observé (avec A. Frouin) que le *suc pancréatique*, pourvu qu'il fût *recueilli dans certaines conditions de pureté et d'asepsie*, *ne manifeste jamais d'action digestive propre vis-à-vis de l'ovalbumine coagulée*, l'épreuve de digestion étant pratiquée suivant la technique exigée par Pawlow lui-même, pour affirmer l'inactivité initiale d'un suc (absence d'attaque d'un tube de Mett après *dix heures* à 40°).

Pourquoi cette différence entre nos résultats et ceux qu'obtenait Pawlow ? Il ne s'agit, en l'espèce, que d'une *différence de technique*, mais cette différence se trouve être, dans le cas particulier, d'une *importance capitale*. Pawlow, au lieu de recueillir le suc directement dans le canal pancréatique, fixait un entonnoir sur la paroi abdominale au niveau de la fistule ; il obtenait nécessairement ainsi, en même temps que le suc pancréatique lui-même, des quantités variables de suc intestinal, sécrété par le bourrelet de muqueuse entourant l'orifice du canal de Wirsung, et par l'intermédiaire duquel celui-ci était suturé à la peau. Au contraire, nous évitions soigneusement — *chose essentielle* — toute possibilité de souillure par le suc

intestinal, en recueillant le suc pancréatique par *cathétérisme* du canal et en rejetant, pour plus de sûreté, les premières portions qui s'écoulaient.

Dans ces conditions, qu'il s'agisse d'animaux à jeun ou en digestion, d'animaux soumis au régime du pain et du lait ou au régime exclusif de la viande, *le résultat est invariable*. Non seulement on n'obtient pas la moindre digestion d'un tube de Mett ou d'un cube d'albumine en l'espace de dix heures, mais l'albumine peut être conservée dans le suc pendant plusieurs jours sans subir la moindre attaque, si l'on a eu soin — condition également *essentielle* pour les expériences d'une certaine durée — de faire toute la manipulation *aseptiquement*.

La contre-épreuve nous a montré que chez les mêmes animaux, les sucs recueillis par le procédé de Pawlow manifestaient toujours, au contraire, une action digestive plus ou moins intense. Variable, avec une série de facteurs dont il est impossible de préciser l'importance dans chaque cas particulier (étendue de muqueuse intestinale baignée par le suc pancréatique, vitesse de l'écoulement, richesse respective des deux sécrétions en trypsinogène et en kinase, etc.), l'activité des sucs pancréatiques obtenus par ce procédé pouvait même être *maximale*, puisque l'addition ultérieure de suc entérique se montrait souvent incapable de la modifier.

Répétées par Popielski, Glaessner, Prym, etc., nos observations furent pleinement confirmées. Glaessner, Wohlgemuth établirent, en particulier, que le *suc pancréatique humain*, pur, ne se comporte pas autrement que celui du chien, et nous avons pu, de notre côté, étendre nos observations premières, faites exclusivement sur cet animal, au suc pancréatique des *bovidés*.

En montrant que, dans les *conditions physiologiques*, la *trypsine* est toujours sécrétée à l'*état inactif* et que l'intervention de la *kinase* est *essentielle* pour la digestion de l'albumine, nos recherches introduisaient, dans l'étude des diastases digestives, la notion nouvelle des *couples fermentaires*.

Leurs résultats imposaient, d'autre part, la revision complète des données, en apparence si suggestives, de Pawlow et de ses élèves, sur les variations adaptationnelles de la sécrétion du pancréas. On sait que les recherches poursuivies depuis ont établi que l'activité de l'amylase et de la lipase, pas plus que celle de la trypsine, ne s'orientent, sous l'influence du régime alimentaire, vers un but défini, mais qu'en fait, elles sont toujours sensiblement parallèles dans un même suc et en rapport avec la richesse de ce suc en zymogène tryptique.

Au point de vue des méthodes d'étude de la sécrétion pancréatique, nos recherches ont montré que les sucs dont la sécrétion est artificiellement provoquée (sucs de fistule temporaire) et que l'on considérait jusque là comme *anormaux* en raison même de leur inactivité (Pawlow), peuvent être substitués aux sucs sécrétés spontanément dans les conditions physiologiques (sucs de fistule permanente), lorsqu'ils en présentent réellement tous les caractères essentiels. On sait que les

sucs de sécrétine se rapprochent de très près des sucs véritablement physiologiques. Ce sont d'ailleurs ceux que j'ai le plus souvent employés dans la suite de mes recherches.

b) **Caractères et propriétés de l'entérokinase. Son existence chez tous les vertébrés. Sa distribution dans l'intestin.**

Pour considérer l'entérokinase comme un ferment, Pawlow s'était basé uniquement sur ce fait, que le suc intestinal perdait ses propriétés par l'ébullition. L'argument, tout en n'étant pas sans valeur, ne pouvait suffire. A défaut d'une démonstration rigoureuse, qu'on ne pourra fournir qu'en établissant la nature intime de la réaction entre kinase et trypsine inactive, nous avons appuyé la conception fermentaire de l'entérokinase sur tout un ensemble d'arguments, qui tirent une grande valeur de leur concordance :

Pour rendre le suc intestinal *inefficace*, une température de 65°-70° suffit.

Comme toutes les diastases, l'entérokinase peut être *extraite* du suc intestinal par les procédés habituels d'*entraînement* ou de *précipitation* des ferments solubles.

Son action peut se manifester à *dose* extrêmement *faible*, mais la vitesse du processus qu'elle détermine croît avec les quantités employées.

Elle se *fixe* énergiquement sur certaines substances, telles que la fibrine, etc.

Pour montrer, d'autre part, que l'entérokinase, étudiée jusque-là uniquement dans le suc entérique du chien, *se retrouve*, avec toutes ses propriétés, chez les *autres mammifères* et même chez *tous les vertébrés*, j'ai eu recours soit au procédé de l'isolement temporaire d'une anse intestinale, soit au procédé de macération de la muqueuse.

Chez les petits animaux, l'établissement d'une fistule pancréatique étant impossible, j'ai mis en évidence l'action de la kinase en m'adressant à une technique adoptée depuis par divers expérimentateurs et qui permet (en projetant *sans délai* le pancréas dans une solution de Na Fl à 2 °/₀), d'obtenir des extraits tout à fait inactifs sur l'albumine et comparables, par conséquent, au suc pancréatique pur.

Grâce à cette méthode, j'ai pu observer que les kinases n'ont pas de *spécificité* zoologique. Le suc intestinal et les tryspines inactives se montrent, dans leur action réciproque, interchangeables d'une espèce à l'autre.

J'ai constaté, en outre, que l'entérokinase, qui existe en abondance dans la muqueuse duodénale-jéjunale, disparaît peu à peu dans l'iléon et devient totalement ou presque totalement déficiente dans la portion terminale de l'intestin grêle. J'ai observé, enfin, que dans la portion duodéno-jéjunale de l'intestin, chez le chien, cette diastase paraît surtout localisée au niveau des follicules clos et des plaques de Peyer.

c) **Mode d'action de l'entérokinase. Rapprochement avec les phénomènes d'hémolyse.**

Dès mes premières recherches, j'attirais l'attention sur le parallélisme qui se manifeste quand on compare l'*action conjuguée* de la diastase inactive du suc pancréatique et de l'entérokinase et l'action conjuguée de l'*alexine* et de la *sensibilisatrice* des sérums bactéricides ou cytotoxiques. « De part et d'autre, écrivais-je, on a affaire, en effet, à deux diastases inactives lorsqu'elles sont employées isolément, mais qu'il suffit de réunir pour obtenir, d'un côté, la digestion de l'albumine, de l'autre, la destruction des bactéries ou la dissolution des globules rouges. »

Diverses expériences montrent que ce rapprochement était justifié. Je rappellerai brièvement la suivante, en raison de son importance doctrinale :

Le suc pancréatique de chien, fraîchement recueilli, et rigoureusement inactif vis-à-vis de l'ovalbumine coagulée, n'exerce aucune action digestive sur les globules rouges de lapin. D'autre part, le suc intestinal — suc de chien obtenu par fistule de Thiry — se montre également dépourvu d'action (sauf qu'il agglutine fortement les globules), alors que le mélange, en proportions convenables, de suc pancréatique et de suc intestinal provoque une hémolyse rapide, suivie elle-même d'une digestion de l'hémoglobine caractérisée par la formation d'hématine.

Or, si l'on répète, avec les deux sucs, l'expérience fondamentale d'Ehrlich et Morgenroth sur la fixation de la substance sensibilisatrice et l'hémolyse des globules sensibilisés par le sérum neuf (alexine), on obtient les mêmes résultats : les globules, mis en contact préalable avec le suc intestinal, puis soigneusement lavés, se digèrent rapidement si on les transporte dans le suc pancréatique pur, alors que ceux qui ont été soumis au traitement inverse, c'est-à-dire au contact préalable du suc pancréatique, ne subissent aucune modification s'ils sont transportés, après lavage, dans le suc intestinal.

L'entérokinase présente donc le caractère d'une véritable diastase fixatrice et paraît jouer, vis-à-vis du trypsinogène, le même rôle que la sensibilisatrice vis-à-vis de l'alexine. Si on emploie la terminologie d'Ehrlich, on est autorisé à dire que, dans le cas particulier tout au moins, la *kinase se comporte comme un ambocepteur*, et le *trypsinogène comme un complément*.

L'analogie se poursuit-elle plus loin et est-on en droit de penser que les mécanismes intimes, qui interviennent dans l'action des anticorps, ont leur modèle dans les processus, en apparence plus simples, de la digestion pancréatique? Tout porte à le supposer.

Soutenir, comme l'ont fait quelques auteurs, que le phénomène de l'activation du suc pancréatique par la kinase diffère essentiellement de l'activation d'une alexine par un ambocepteur, en se basant sur ce fait que, dans le premier cas il y a probablement *réaction* d'un des facteurs sur l'autre, alors que, dans le

second il y aurait une véritable *combinaison*, c'est accorder à des vues théoriques la même valeur qu'aux faits positifs.

Or, rien ne démontre que dans l'action des anticorps, il y ait combinaison de l'ambocepteur et du complément; tout porte à croire, au contraire (étude des rapports quantitatifs) qu'il y a une véritable réaction de l'un des deux facteurs sur l'autre. L'étude de l'action hémolytique du venin nous en a, tout au moins, fourni un exemple des plus probants (voir plus loin). Et cet exemple n'est pas sans importance, puisque les seules données (formation du soi-disant lécithide) sur lesquelles on aurait pu s'appuyer pour combattre le rapprochement que j'ai essayé d'établir, sont aujourd'hui caduques.

d) Digestion de la fibrine par les sucs pancréatiques inactifs. La kinase leucocytaire. Le suc de pilocarpine.

Les sucs pancréatiques purs, qui se montrent tout à fait inactifs vis-à-vis de l'ovalbumine coagulée, peuvent digérer cependant, avec une assez grande rapidité, d'autres substances albuminoïdes, et en particulier la *fibrine*.

J'ai établi que la digestion de la fibrine était due à l'apport, par cette substance, d'un *ferment* fixé sur elle, et qui possède les mêmes propriétés que l'entérokinase. En effet :

1° Du suc pancréatique, dans lequel on introduit quelques flocons de fibrine, acquiert, après dissolution de cette matière albuminoïde, le pouvoir de digérer l'ovalbumine coagulée;

2° La fibrine, dissoute dans le fluorure de sodium, se comporte également, à l'égard du suc pancréatique inactif, comme la kinase intestinale elle-même. L'activité des solutions fluorées de fibrine de chien est détruite par un chauffage à 70°-75° pendant une demi-heure.

J'ai rapporté l'action de la fibrine à un *ferment* d'origine *leucocytaire*, que cette substance fixe et entraîne au moment de la coagulation du sang.

Par une série d'expériences concordantes, j'ai montré que l'existence de la kinase leucocytaire était indéniable. On peut en effet, activer, par des doses convenables, un suc pancréatique primitivement inactif, en s'adressant :

1° Aux exsudats leucocytaires artificiellement provoqués;

2° A la couche des leucocytes, obtenue par centrifugation rapide du sang oxalaté ou fluoré;

3° Aux organes lymphoïdes, tels que les ganglions mésentériques;

4° A l'urine, extrêmement riche en leucocytes, recueillie chez un animal, après injection de pilocarpine;

5° Au sérum sanguin préalablement traité par le chloroforme.

C'est à la kinase dérivée des leucocytes que j'ai attribué l'*activité anormale*

de certains sucs pancréatiques de fistule temporaire, tels que les *sucs de pilocarpine* par exemple. Ces sucs, dont la sécrétion est provoquée par des agents très toxiques pour l'organisme, se montrent tout particulièrement riches en globules blancs. Ils renferment, d'autre part, une proportion anormale de chaux (E. Pozerski), et se trouvent, par le fait même, dans les meilleures conditions pour s'*autoactiver* rapidement (1).

e) **Kinases microbiennes. Kinase des venins et des champignons.**

On a vu plus haut qu'il est essentiel, pour mettre très nettement en évidence l'inactivité de la sécrétion physiologique du pancréas, d'opérer toujours à l'abri des microorganismes. Les sucs dans lesquels s'observe une pullulation microbienne, quoique inactifs à l'origine, ne tardent pas à acquérir, le plus souvent, la propriété de digérer l'albumine.

Ce n'est pas aux microbes eux-mêmes, comme nous l'a démontré l'expérience, qu'il faut rapporter l'action digestive observée, mais à certaines *diastases* qu'ils sécrètent, et qui agissent sur le suc pancréatique de la même façon que l'entéro kinase. Ce fait peut être mis aisément en évidence, en ajoutant au suc pancréatique les *filtrats* — sur bougie Berkefeld — de certaines *cultures microbiennes* appropriées.

Le *Bacillus subtilis*, le *Bacillus mesentericus vulgatus*, le *Vibrion de Finkler-Prior*, etc., fournissent des produits solubles qui n'exercent par eux-mêmes aucune action sur l'ovalbumine coagulée, mais qui confèrent au suc pancréatique inactif, auquel on les ajoute, des propriétés tryptiques manifestes (Breton a observé depuis que la toxine du *Bacillus coli* possède la même action).

Il s'agit bien d'une action kinasique des filtrats, car ceux-ci, chauffés au préalable à 100°, ne manifestent plus de propriétés activantes.

Le *venin des serpents*, qui, à beaucoup d'égards, mérite d'être rapproché des produits solubles sécrétés par les microbes, renferme également une kinase. Celles-ci se montre tout particulièrement active dans le venin des *Vipéridés*.

Enfin, on peut encore déceler des ferments analogues chez certains végétaux, tels que les *Champignons Basidiomycètes*, par exemple, et — fait qui mérite d'être rappelé — ce sont généralement les champignons les plus vénéneux (*Amanites*) qui montrent les propriétés kinasiques les plus intenses.

(1) Il s'agit bien en effet d'un phénomène d'*autoactivation* (que l'on peut observer d'ailleurs avec certains sucs de sécrétine), car les sucs dont il s'agit demeurent, aussi longtemps qu'on le veut, exempts de tout pouvoir protéolytique vis-à-vis de l'albumine, pourvu qu'on les ait soumis sans retard aux conditions propres à empêcher la transformation du zymogène en trypsine active — conditions que la sécrétion normale réalise d'emblée.

II. — *Activation du suc pancréatique par les sels de calcium.*

1. **Activation du suc pancréatique par les sels de calcium** (*C. R. Acad. Sc.*, 13 novembre 1905, t. CXLI, p. 781, et *C. R. Soc. Biol.*, 18 novembre 1905, t. LIX, p. 476).
2. **Sur le rôle des sels dans l'activation du suc pancréatique. Spécificité du calcium** (*C. R. Soc. de Biol.*, 18 novembre 1905, t. LIX, p. 479, et *C. R. Acad. des Sc.*, 27 novembre 1905, t. CXLI, p. 914).
3. **Action des sels de calcium sur le suc pancréatique préalablement dialysé** (*C. R. Soc. de Biol.*, 25 novembre 1905, t. LIX, p. 523).
4. **Sur l'activation du suc pancréatique par les sels de calcium. Action antagoniste des sels de potassium** (*C. R. Soc. de Biol.*, 9 décembre 1905, t. LIX, p. 614).
5. **L'activation du suc pancréatique par les sels et la spécificité du calcium** (*C. R. Soc. de Biol.*, 23 juin 1906, t. LX, p. 1070)
6. **The acceleration of the action of the pancreatic juice by the salts of calcium** (*The British Med. Journ.*, 22 décembre 1906, p. 1785).
7. **Influence de la nature physique des parois sur l'activation du suc pancréatique par les sels de calcium** (*C. R. Acad. des Sc.*, 18 février 1907, t. CXLIV, p. 387).
8. **Sur le caractère brusque de l'activation du suc pancréatique par les sels de calcium** (*C. R. Acad. des Sc.*, 4 mars 1907, t. CXLIV, p. 506).
9. **Nouvelles observations sur la spécificité des sels de calcium dans la formation de la trypsine** (*C. R. Soc. de Biol.*, 27 juillet 1907, t. LXIII, p. 274).
10. **Expériences relatives à l'activation du suc pancréatique par les sels de calcium** (*C. R. VII*[e] *Congrès intern. de Physiol.*, Heidelberg, août 1907, in *Arch. intern. de Physiol.*, t. V, fasc. 4, p. 92).
11. **Action des rayons ultra-violets sur le suc pancréatique. Leur influence sur l'activation du suc par l'entérokinase et les sels de calcium** [en collaboration avec M. Lisbonne] (*C. R. Acad. des Sc.*, 21 octobre 1912, t. CLV, p. 788).
12. **Action des rayons ultra-violets sur les diastases du suc pancréatique** [En collaboration avec M. Lisbonne] (in *Livre jubilaire du professeur Charles Richet*, sous presse).

Les sels de calcium possèdent, comme le suc intestinal, la propriété de conférer au suc pancréatique le pouvoir de digérer l'albumine. La découverte de ce phénomène, à laquelle j'ai été conduit par mes recherches antérieures sur l'inactivité des macérations pancréatiques fluorées, m'a permis d'établir un *rapprochement* tout à fait inattendu *entre le rôle de la chaux dans les processus qui aboutissent à la formation de la trypsine et son rôle bien connu dans la coagulation du sang.*

a) **Le phénomène de l'activation : existence d'un temps perdu; brusque apparition de la trypsine, etc.**

L'action des sels de chaux peut être mise en évidence, par diverses expériences dont je me bornerai à rappeler une des plus simples.

Si on ajoute, à un échantillon de suc pancréatique fraîchement recueilli et rigoureusement inactif sur l'albumine, une dose convenable d'un sel soluble de calcium, $CaCl^2$ par exemple, on constate qu'après un certain nombre d'heures d'étuve (10-12 en moyenne), un cube d'albumine, introduit à l'origine dans le mélange, est complètement digéré. Quand la digestion est terminee, on peut ajouter au suc un second, puis un troisième cube qui sont digérés à leur tour. Ils sont, en outre, beaucoup plus rapidement digérés que le premier.

Cette dernière observation conduisait à penser que l'action exercée par les sels de calcium n'est pas immédiate et que l'*activation*, c'est-à-dire le passage du ferment de l'albumine de sa forme inactive ou zymogène à sa forme définitive, la trypsine, ne se réalise qu'après un *temps perdu* plus ou moins considérable.

C'est ce qu'ont montré, en effet, une série de recherches qui m'ont permis d'établir que l'activation du suc pancréatique ne se produit qu'après une période latente plus ou moins longue, qu'elle se fait en outre *brusquement* et revêt le caractère d'un véritable *phénomène explosif*, qui atteint d'emblée sa *valeur maximale*.

Alors, en effet, que la décalcification — par addition d'un oxalate — à une période quelconque du temps perdu, empêche définitivement l'activation du suc de se produire, la décalcification reste au contraire sans effet, quand elle suit, fût-ce de quelques minutes seulement, l'apparition de la trypsine active.

Les *sels de chaux* dissous, dont la présence détermine, à un moment donné, la formation pour ainsi dire instantanée de la trypsine, ne sont donc *nullement indispensables* à l'action digestive du ferment *définitivement constitué*.

Nous retrouvons ici la série des phénomènes bien connus qui caractérisent le rôle de la chaux dans la formation du ferment de la fibrine. D'un côté comme de l'autre, les sels de calcium — qui n'interviennent vraisemblablement que par leurs ions Ca — n'agissent qu'après une période latente, pour provoquer la brusque apparition d'un ferment, dont l'action elle-même ne nécessite plus le concours de l'agent qui a contribué à le former.

b) **Influence de la nature physique des parois sur le phénomène de l'activation.**

Le parallélisme que nous venons de signaler se poursuit quand on étudie les conditions physiques ou chimiques capables de modifier l'allure du phénomène.

A cet égard, *l'influence exercée par la paroi* sur le processus de l'activation du suc pancréatique par les sels de chaux, montre l'importance primordiale des facteurs physico-chimiques dans l'étude des diastases et établit un rapprochement tout à fait inattendu, et plus suggestif encore que le précédent, entre la digestion pancréatique et la coagulation du sang.

Quelques expériences très simples suffisent pour mettre en relief ce rôle de la paroi.

Un suc pancréatique qui s'active, sous l'influence de la chaux, en l'espace de quelques heures dans un tube de verre ordinaire, reste inerte pendant un, deux, trois jours ou même davantage, si le mélange a été fait dans un tube identique au premier, mais dont la surface intérieure a été recouverte au préalable d'une mince couche de paraffine.

Alors que l'activation se produit dans les délais ordinaires dans un tube de métal nu, tube de platine par exemple, elle ne se produit pas ou est infiniment retardée dans un tube de platine paraffiné.

Le même phénomène s'observe encore si l'on opère en tube de cire ou en tube d'ébonite. Enfin l'activation est toujours retardée dans des proportions très appréciables lorsqu'on substitue, à un tube de verre ordinaire, un tube identique dont la surface interne a été soigneusement dépolie.

Il s'agit bien d'actions dues à la *nature physique* de la paroi, car le suc, qui ne subit aucune modification dans un tube paraffiné, devient très rapidement actif s'il est transporté, à un moment donné, en tube de verre ordinaire.

En fait, la paroi intervient pour *modifier*, dans des proportions parfois considérables, *la vitesse de l'activation*, c'est-à-dire la durée du temps perdu qui précède la brusque apparition de la trypsine. Elle *n'agit pas* sur le processus même de la *digestion*, c'est-à-dire sur l'action de la trypsine activée, car un suc préalablement traité par les sels de chaux digère aussi rapidement l'albumine en tube de verre paraffiné qu'en tube de verre ordinaire.

Ce n'est pas autrement, on le sait depuis les recherches de Bordet et Gengou, qu'agit la paroi dans les phénomènes de la coagulation du sang. Son influence ne s'exerce pas sur la coagulation à proprement parler, c'est-à-dire sur l'action du fibrin-ferment, mais sur « la transformation du proferment en fibrin-ferment actif ».

Il est difficile de fournir pour l'instant une explication satisfaisante de ces faits curieux. Il est vraisemblable toutefois qu'ils relèvent de phénomènes *d'électrisation de contact* et qu'ils sont en rapport avec le signe de la charge électrique des parois. Comme je l'ai fait remarquer, en effet, l'activation, qui se produit rapidement au contact du verre ou du platine, *substances électro-positives*, ne se produit pas ou est extraordinairement retardée au contact de la paraffine, de la cire, de l'ébonite ou du verre dépoli, substances électro-négatives.

c) **Le calcium agit à dose infinitésimale et son action est spécifique.**

L'action des sels solubles de calcium sur le suc pancréatique se manifeste *à dose extrêmement faible*.

Difficile à mettre en évidence sur le suc pancréatique naturel, — en raison de la richesse de ce liquide en carbonates et phosphates alcalins, — l'action des doses infinitésimales de chaux apparaît avec toute sa netteté lorsqu'on opère sur des sucs préalablement dialysés (contre NaCl).

C'est également en m'adressant aux sucs dialysés que j'ai réussi à mettre en évidence le plus nettement le rôle absolument prépondérant et très vraisemblablement *spécifique* de la chaux. Seuls, quelques métaux bivalents de la même famille semblent pouvoir la remplacer quelquefois, mais l'action de ces derniers, outre son irrégularité et son inconstance, est toujours, lorsqu'elle se manifeste, infiniment moins rapide et moins intense que celle de la chaux. Une étude attentive des conditions dans lesquelles ils interviennent montre, d'ailleurs, qu'il s'agit le plus souvent d'une action indirecte et qu'en fait ces métaux se bornent à rendre efficaces les petites quantités de chaux qui se rencontrent normalement dans les sucs naturels.

Ainsi envisagée, l'action du calcium sur le suc pancréatique est encore à rapprocher de l'action de ce métal dans la coagulation du sang, où il se montre — dans la première partie du phénomène, tout au moins (formation du fibrinferment) — strictement ou presque strictement spécifique (L. Lœb).

Toutes les données essentielles, relatives à cette question, ont été confirmées par divers observateurs et notamment par Zunz, qui a fait une étude systématique très soignée de l'action des différents sels sur le suc pancréatique.

Je rappellerai encore, à ce propos, que mes expériences ont montré que les sels des métaux alcalins s'opposent à l'activation du suc pancréatique par le calcium. A cet égard, les sels de potassium, qui sont, dans tous les phénomènes biologiques où intervient le calcium, les plus puissants antagonistes de ce métal, se placent ici encore au premier rang.

d) **Activation par les sels de chaux et activation par la kinase. Essai d'interprétation des résultats.**

Arrivé au terme de cet exposé, nous avons à nous demander si l'activation du suc par la kinase et l'activation par les sels de chaux ne relèvent pas de mécanismes univoques, et s'il n'est pas possible de rattacher étroitement ces deux phénomènes.

En apparence, ils se distinguent profondément ; mais une analyse plus complète montre qu'ils peuvent être rattachés l'un à l'autre.

Les caractères essentiels qui distinguent les deux ordres d'activation, et que mes recherches ont mis en évidence, peuvent se résumer très brièvement.

L'activation par l'entérokinase se fait en présence d'un excès d'oxalate ou de fluorure, c'est-à-dire *dans un milieu ne contenant pas de sels de chaux dissous.* Elle est d'autant plus rapide que la quantité de kinase utilisée est plus forte; avec une dose faible, elle arrive progressivement à un maximum. On ne retrouve ni le temps perdu considérable, ni la brusquerie d'apparition de la trypsine, ni l'influence si nette de la paroi qui caractérisent l'activation par les sels de chaux. On se rappelle, d'ailleurs, que l'entérokinase perd sa propriété lorsqu'elle a été portée à une température suffisante et que cette substance présente la plupart des caractères des *ferments solubles.*

J'ai observé, d'ailleurs, qu'il était possible de dissocier complètement, dans un même suc, la double faculté qu'il possède d'être activé par la kinase et par les sels de chaux :

1° Un suc pancréatique *filtré* à travers une *paroi de collodion* perd la propriété d'être activé par la chaux, alors qu'il conserve intacte la faculté de digérer l'albumine en présence de la kinase ;

2° On peut encore obtenir le même résultat en utilisant l'action des *rayons ultra-violets.* Un suc irradié, pendant un temps convenable, reste parfaitement activable par la kinase, alors qu'il se montre inerte si on lui ajoute des sels de chaux.

Ces données m'ont conduit à supposer qu'il existe dans le suc pancréatique, à côté du zymogène tryptique, une autre substance plus fragile et moins bien dissoute, inactive elle aussi à l'origine et que l'intervention de la chaux transformerait brusquement en kinase à un moment donné. C'est cette kinase qui susciterait la transformation rapide et totale du zymogène tryptique en trypsine active.

Cette hypothèse paraît être la seule qui, pour l'instant tout au moins, puisse s'accorder avec les observations que nous venons de rapporter. Elle présente, en outre, l'avantage de parfaire le parallélisme, si intéressant, qui existe entre les processus de la digestion tryptique et les processus plus anciennement connus de la coagulation du sang.

Le *suc pancréatique* nous apparaît, en effet, au point de vue que nous envisageons, comme l'*homologue du plasma sanguin.* Il s'en distingue seulement en ce que les sels de chaux qu'il renferme ne s'y trouvent, dans les conditions physiologiques tout au moins, qu'à l'état de trace et dans un milieu qui, riche comme il l'est en carbonates et phosphates alcalins, entrave la réaction.

C'est donc à un plasma sanguin décalcifié, ou, plus exactement, à un plasma pauvre en chaux et dans lequel, par surcroît, cette substance est immobilisée, qu'il faut comparer le suc pancréatique. Or, que montre cette comparaison?

Dans un tel plasma, l'addition d'une dose de chaux, suffisante pour vaincre les influences antagonistes, détermine, dans les conditions que l'on connaît bien,

la *formation du fibrin-ferment* aux dépens de ses générateurs et celui-ci réagit à son tour sur le fibrinogène pour provoquer la coagulation. Mais le même phénomène peut être obtenu sans faire intervenir la chaux : il suffit d'ajouter, au plasma, du *fibrin-ferment déjà actif* emprunté à un autre liquide organique, à un sérum sanguin quelconque, par exemple.

Dans le suc pancréatique, l'addition de chaux détermine, par le même mécanisme et dans les mêmes conditions, *la formation d'une kinase* et celle-ci réagit au contact du trypsinogène pour en libérer la trypsine active. Mais cette transformation peut être obtenue également sans faire intervenir la chaux : il suffit pour cela d'ajouter au suc de la *kinase déjà formée*, celle qui existe dans divers liquides organiques et que l'on trouve surtout en abondance dans le suc intestinal.

On conçoit que, dans les conditions physiologiques, les deux procédés d'activation de la trypsine, que nous venons de rappeler, puissent intervenir l'un et l'autre, mais il est vraisemblable, cependant, que le rôle tout à fait essentiel appartient à l'entérokinase du suc intestinal.

Toutefois, si celle-ci est insuffisante ou déficiente, comme cela peut se produire sans doute dans certains cas pathologiques, c'est à la chaux, et tout spécialement à la chaux ingérée, qu'il incomberait d'assurer la permanence de la digestion tryptique.

e) **Lab pancréatique et sels de chaux.**

13. **Formation d'un ferment lab dane le euc pancréatique soumis à l'action des sels de calcium** (*C. R. Soc. de Biol.*, 18 juillet 1907, t. LXIII, p. 98).

14. **Sur la formation du lab pancréatique ; epécificité du calcium** (*C. R. Soc de Biol.*, 20 juillet 1907, t. LXIII, p. 187).

15. **Coagulation des solutions concentrées de peptone par le suo pancréatique soumis à l'action dee eele de calcium** [en collaboration avec H. Mouton] (*C. R. Soc. de Biol.*, 27 juillet, t. LXIII, p. 277).

16. **Action coagulante du suc pancréatique, activé par les eels de calcium, sur les solutions concentrées de peptone** [en collaboration avec H. Mouton] (*C. R. VIIe Congrès intern. de Physiol.*, Heidelberg, août 1907, in *Arch. intern. de Physiol.*, t. V, fasc. 4, p. 93).

Aux études dont je viens d'exposer les grandes lignes, se rattache une série de recherches relatives au *lab pancréatique*.

J'ai observé que le suc pancréatique, soumis à l'action des sels de calcium acquiert, outre le pouvoir de digérer l'albumine, la propriété de *coaguler le lait*. L'action présurante du suc pancréatique activé est due à un ferment analogue à

la présure gastrique et qui se développe dans le suc pancréatique, parallèlement à la trypsine.

Lorsqu'on étudie, dans le détail, les conditions de formation du lab pancréatique, on retrouve, à propos de cette diastase, toutes les particularités curieuses que nous avons signalées à propos de la trypsine : le lab, comme la trypsine, apparaît *brusquement*, après un *temps perdu* plus ou moins long, et sa formation est soumise aux mêmes influences, notamment à celle de la *paroi*.

La coagulation du lait, par le suc activé, ne nécessite plus la présence de la chaux, tout au moins en tant qu'élément spécifique, mais la prise en caillot n'est toutefois rapide et complète que si le lait renferme, à côté du ferment, quelqu'une des substances qui, dans les conditions habituelles, favorisent les phénomènes de coagulation ; les sels des métaux bivalents (Ca, Ba, Sr, Mg, etc.), les acides, tels que HCl, employés à dose très faible, constituent les conditions de milieu qui sont les plus favorables à l'action du lab pancréatique ; mais on obtient encore des coagulations typiques, si on substitue à ces substances divers sels de métaux monovalents (NaCl, KCl, etc.), bien que ceux-ci ne puissent intervenir qu'à des doses sensiblement plus élevées. Il n'est pas inutile de faire remarquer, à ce propos, que les sels des métaux monovalents, qui peuvent favoriser l'action du ferment, entravent au contraire sa formation lorsqu'ils sont ajoutés au suc pancréatique en même temps que la chaux.

Le caillot, formé sous l'influence du lab pancréatique, très compact et très dense à l'origine, se liquéfie peu à peu, à moins que l'on ne supprime artificiellement, à un moment donné, l'action digestive de la trypsine, qui se trouve toujours à côté du lab dans le suc activé.

S'agit-il, d'ailleurs, de deux diastases absolument distinctes, ou faut-il penser avec Pawlow, à l'encontre d'Hammarsten, que lab et trypsine, de même que présure gastrique et pepsine, constituent un seul et même ferment ? C'est une question que nos recherches ne permettent pas de résoudre.

Le suc pancréatique, activé par les sels de calcium, possède encore la propriété de *coaguler les solutions concentrées de peptone*. Il fournit, aux dépens de cette substance, des produits analogues à ceux qu'ont étudiés Danilewski, Lawrow, etc., sous le nom de *plastéines* ou *coaguloses*, et que quelques-uns considèrent comme des termes de régression de la peptone.

Ces produits, comme ceux qui dérivent de l'action de la présure gastrique (Bayer, Lawrow), se forment aux dépens de la fraction de la peptone, qui est soluble dans l'alcool fort.

V

AGENTS DE SÉCRÉTION DU SUC PANCRÉATIQUE ET DU SUC INTESTINAL

I. — *Etudes sur la sécrétine.*

1. **Action de l'sxtrait aqueux d'intestin sur la eécrétine. Étudee préliminairee eur quelquee procédée d'extraction de la eécrétine** (*C. R. Soc. de Biol.*, 11 juin 1904, t. LVI, p. 987).

2. **Extraction de la sécrétine par les eele neutree. Rôle de la concentration** (*C. R. VI*e *Congrès intern. de Physiol.*, in *Arch. intern. de physiol.*, 1904, t. II, p. 63).

3. **Sur la préexistence de la sécrétine dane la muqueues inteetinale et sur lee différents procédés d'extraction de cette substance** (*C. R. Soc. de Biol.*, 30 mars 1912, t. LXXII, p. 560).

4. **Action de l'extrait aqueux d'inteetin sur la eécrétine. Introduction à l'étude dss divers procédés d'extraction de cetts subetance** (*Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, mai 1912, t. XIV, p. 521-529).

5. **Sur la préexistsnce de la eécrétins dans la muqususe intsstinale st sur les différente procédés d'extraction de cette substance** (*Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, mai 1912. t. XIV, p. 540-553).

[En collaboration avec E. Pozerski.]

Nos recherches sur le suc pancréatique nous ont conduit à reprendre l'étude de la sécrétine.

On sait que Bayliss et Starling, pour mettre en évidence cette substance si remarquable, avaient soumis la muqueuse duodénale à l'action d'une solution d'HCl, suivie d'ébullition ; le liquide, ramené à la neutralité, puis injecté dans les veines d'un animal, manifestait des propriétés excito-sécrétoires très intenses sur le pancréas : il renfermait donc une substance particulière, que les physiologistes anglais appelèrent *sécrétine*.

Ayant constaté, d'autre part, que la simple macération aqueuse de muqueuse duodénale était inactive, Bayliss et Starling en conclurent que cet organe ne contenait pas, à proprement parler, de sécrétine, mais seulement une substance qui méritait le nom de *prosécrétine*, aux dépens de laquelle, sous l'influence de l'acide, la sécrétine se formait.

Un processus semblable avait lieu, pensaient-ils, sur le vivant, lorsqu'un liquide acide — le chyme — venait au contact de la muqueuse duodénale : sous l'influence de celui-ci, la prosécrétine se tranformait en sécrétine, avant de passer dans le sang pour aller au loin provoquer le pancréas à la sécrétion.

Cette manière de voir, très logique en apparence, avait été généralement adoptée ; on peut dire qu'elle était devenue classique, lorsque nos propres recherches permirent de voir les choses sous un aspect tout différent.

Nous observâmes, tout d'abord, que les *extraits aqueux d'intestin*, mis en en rapport avec de la sécrétine, — j'entends de la sécrétine active, — *lui faisaient perdre rapidement et définitivement sa propriété.* Analysant ce phénomène, nous établissions, par tous les modes de démonstration admis en pareil cas, qu'il fallait attribuer cette action de l'extrait aqueux d'intestin à un *ferment*, dont on pouvait d'ailleurs obtenir l'isolement relatif en le précipitant par l'alcool.

Or, ce ferment était paralysé, puis détruit, par les acides, à la concentration usitée pour la préparation de la sécrétine ; il était détruit aussi par la chaleur. Il en résultait une interprétation nouvelle des données antérieures. Il devenait superflu, en effet, de supposer l'existence d'une prosécrétine pour comprendre la différence observée entre les macérations aqueuses et les macérations acides. Dans les unes et les autres, rien n'empêchait d'admettre que la sécrétine fût d'emblée présente, telle quelle, en même temps qu'un ferment capable de la détruire ; dans les macérations aqueuses, ce ferment faisait son œuvre, tandis qu'il était entravé dans les macérations acides ; par suite, dans ces dernières seules, la sécrétine subsistait.

Ajoutons qu'il nous a paru intéressant de nous demander de quelle nature ce ferment pouvait être. Nous avons vu que ce n'était pas de la trypsine et nous tenons pour probable qu'il s'agit de l'*érépsine*, d'autant plus que différents tissus, où l'on a reconnu la présence d'une certaine quantité d'érépsine, nous ont donné, à l'intensité près, les mêmes effets que la muqueuse duodénale elle-même.

S'étonnera-t-on que la sécrétine puisse coexister côte à côte avec un tel ferment dans la muqueuse duodénale vivante ? Non, car les constituants cellulaires sont loin d'être complètement mélangés, dans les cellules d'un organe, comme dans les pulpes ou les macérations.

Quoi qu'il en soit, la propriété destructive de l'extrait aqueux d'intestin sur

la sécrétine, *in vitro*, n'est pas une hypothèse, mais un fait. Ce fait suffit, nous l'avons démontré, à rendre caduque la notion d'une prosécrétine.

Partant des données qui précèdent, nous étions amené à imaginer des procédés nouveaux d'extraction de la sécrétine. Ces tentatives étant des conséquences logiques de notre conception, leur succès allait d'ailleurs apporter à notre démonstration un intéressant appoint.

C'est ainsi que nous pûmes *extraire* la sécrétine *par l'eau salée bouillante* à 9 p. 1.000 — la température d'ébulition détruisant la diastase mise en cause — et obtenir par ce procédé des solutions tout *aussi actives* qu'en utilisant les acides, fait confirmé depuis par Gley et par Lalou.

C'est ainsi encore que nous réussîmes l'extraction par les *solutions concentrées de différents sels neutres*, à des titres définis.

Dans ces solutions, le ferment qui attaque la sécrétine n'était pas détruit, car on le voyait manifester à nouveau ses effets, au bout d'un certain temps, après dilution; mais il y était paralysé, en sorte que la sécrétine pouvait se dissoudre sans être attaquée.

Il était aussi à prévoir que la *température de zéro*, en paralysant de même le ferment, permettrait d'extraire la sécrétine par simple macération aqueuse. Or, cette prévision fut confirmée à son tour. Il faut convenir que cette expérience, où sont réalisées des conditions généralement défavorables aux réactions chimiques, serait particulièrement difficile à interpréter comme un phénomène de transformation d'une prosécrétine en sécrétine active.

Si le processus que nous avons mis en évidence, et dont nous venons de montrer les conséquences multiples, permettait de comprendre, de façon pleinement satisfaisante, les faits observés par Bayliss et Starling avec les macérations acides, il n'expliquait pas moins simplement l'efficacité qu'on avait reconnue à certains autres modes d'extraction.

Parmi les procédés préconisés, les seuls que nous ayons reconnus efficaces étaient dus à Fleig; ils consistaient à utiliser soit les savons, soit l'alcool. Or, l'effet des *savons* se ramène à l'action des *sels neutres* que nous avons étudiée, c'est-à-dire à une *action de milieu*, empêchant la diastase d'attaquer la sécrétine.

C'est aussi comme paralysant de la diastase que l'alcool agit.

Bien des milieux, de nature diverse, donneront, d'ailleurs, des résultats analogues; il suffit, pour cela, que la sécrétine y soit bien soluble et le ferment incapable de se dissoudre ou paralysé; et si ces conditions d'inactivité diastasique ne sont pas remplies, il suffit, pour obtenir les mêmes résultats encore, quel que soit le milieu, de tuer le ferment (au moyen de l'ébullition, par exemple); mais alors l'influence propre du milieu devient accessoire.

S'il faut admettre que, dans tous les cas, somme toute, le mécanisme essentiel des phénomènes reste uniforme, nous croyons avoir établi, d'autre part,

que tous les procédés connus fournissent une sécrétine absolument semblable à elle-même. C'est à tort — nous l'avons montré — que l'on a soutenu des opinions différentes et parlé, par exemple (Fleig), d'une « sapocrinine » ou d'une « éthylocrinine » suivant que l'extraction avait été opérée dans une solution de savon ou dans l'alcool.

En résumé, par tout un ensemble de faits, dont nous venons de rappeler les principaux, nous croyons avoir pleinement justifié les notions nouvelles que nous formulions en manière de conclusion dans un de nos mémoires :

1° La sécrétine *préexiste*, sous sa forme définitive, dans la muqueuse intestinale séparée de l'organisme ;

2° Quel que soit le procédé d'extraction utilisé, le produit que l'on obtient est *toujours le même*;

3° L'action des divers agents d'extraction est conditionnée par un processus initial *toujours identique*, qui est l'annihilation définitive ou temporaire d'un *ferment destructeur* libéré par les éléments cellulaires en même temps que la sécrétine.

6. **Sur la présence de la sécrétine dans les macérations acides de ganglions mésentériques** [en collaboration avec A. Frouin] (*C. R. Soc. de Biol.*, 12 juillet 1912, t. LIV, p. 896).

Des ganglions mésentériques de chien ou de porc, mis à macérer dans une solution de HCl à 4 p. 1.000, fournissent des filtrats doués de propriétés excito-sécrétoires pour le pancréas. Cette action — bien moins marquée que celle des macérations acides d'intestin — ne se retrouve pas dans les extraits aqueux de ganglions. La substance active résiste à l'ébullition et se dissout dans l'alcool fort, comme la sécrétine intestinale.

II. — *Sécrétion du suc duodénal.*

La sécrétion physiologique du suc intestinal. Action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion duodénale [en collaboration avec A. Frouin] (*C. R. Soc. de Biol.*, 20 février 1904, t. LVI, p. 319).

Ces recherches, qui constituent, en quelque sorte, un complément de nos travaux sur le rôle de l'entérokinase et qui se rattachent, d'autre part, aux études sur la sécrétine, ont eu spécialement pour but de déterminer les facteurs qui inter-

viennent, dans les conditions physiologiques, pour assurer la sécrétion du suc intestinal.

Les expériences, faites sur des chiens auxquels on avait isolé — par la méthode de Thiry — un ou plusieurs segments d'intestin grêle, à des niveaux différents, ont montré, tout d'abord, l'existence d'une *sécrétion duodénale* en rapport avec les périodes *d'activité digestive*. Cette sécrétion, qui est toujours nette et relativement abondante, au niveau des fistules duodénales, de trois à sept heures après le repas, est infiniment plus réduite dans le jéjunum et n'apparaît jamais dans l'iléon.

La sécrétion duodénale résulte, comme la sécrétion pancréatique, du *passage, dans l'intestin, du chyme stomacal acide*.

En effet, l'introduction, dans l'estomac d'un chien à jeun, d'une certaine quantité d'HCl détermine toujours la sécrétion immédiate de suc entérique dans l'anse duodénale isolée. Cette sécrétion résulte d'une excitation qui a bien son point de départ dans l'intestin lui-même, car si l'on s'adresse à des animaux porteurs de deux fistules de Thiry on observe que l'introduction d'acide dans l'une des deux anses duodénales isolées provoque invariablement la sécrétion du suc entérique dans l'autre.

Il est très vraisemblable, d'autre part, que cette action de l'acide relève d'un *processus humoral* : nous avons observé, en effet, que l'injection intraveineuse de la macération acide d'intestin (sécrétine) détermine toujours une sécrétion plus ou moins abondante de suc duodénal.

Quel que soit, d'ailleurs, le mécanisme intime de l'action de l'acide, il est intéressant de faire remarquer que la sécrétion physiologique du duodénum se fait sous l'influence du même excitant que la sécrétion pancréatique et la sécrétion biliaire, et qu'en fait, l'estomac tient sous sa dépendance les trois organes glandulaires dont les sucs sont nécessaires à la digestion intestinale.

VI

FERMENTS SOLUBLES

I. — *Ferments et antiferments du sérum.*

1. **Sur l'action antikinasique du sérum sanguin** (*C. R. Soc. de Biol.*, 24 janvier 1903, t. LV, p. 132).

2. **A propos de l'action antikinasique du sérum sanguin** (*C. R. Soc. de Biol.*, 18 juillet 1903, t. LV, p. 1036).

3. **Action du sérum sanguin sur la gélatine en présence du chloroforme** [en collaboration avec E. Pozerski] (*C. R. Soc. de Biol.*, 7 mars 1903, t. LV, p. 327).

4. **Action protéolytique du sérum sanguin préalablement traité par le chloroforme** [en collaboration avec E. Pozerski] (*C. R. Soc. de Biol.*, 30 mai 1903 t. LV, p. 690).

5. **Action kinasique du sérum sanguin préalablement traité par le chloroforme** [en collaboration avec E. Pozerski] (*C. R. Soc. de Biol.*, 30 mai 1903, t. LV, p. 693).

On sait, depuis les recherches de Martin Hahn, Camus et Gley, etc., que le sérum sanguin possède la propriété d'inhiber l'action digestive de la trypsine. Cette propriété a été rapportée à une substance hypothétique du sérum, à laquelle on a donné le nom d'*antitrypsine*.

J'ai observé que le sérum sanguin peut également *inhiber* l'action de la *kinase*.

Le pouvoir *antikinasique* du sérum se démontre aisément en ajoutant ce liquide au suc pancréatique en même temps qu'une dose limite de suc intestinal. Dans ces conditions expérimentales, le sérum peut s'opposer totalement à l'activation du trypsinogène, c'est-à-dire à sa transformation en trypsine active. C'est bien sur la kinase elle-même, et non sur le trypsinogène ou son produit de transformation, que porte l'action du sérum. En effet :

a) Si l'on ajoute à un mélange de suc pancréatique, de suc intestinal et de sérum, dans lequel aucune digestion ne s'est effectuée après un certain nombre d'heures d'étuve, un excès de kinase, la digestion ne tarde pas à se produire. L'addition d'un excès de suc pancréatique à un mélange neutre, identique au premier, ne donne par contre aucun résultat.

b) Si l'on porte, d'autre part, à l'étuve pendant un certain temps, un mélange de suc intestinal et de sérum, on constate que le pouvoir kinasique du suc disparaît peu à peu.

Un mélange de suc inactif et de sérum, mis à l'étuve pendant le même temps, reste, par contre, tout aussi activable par la kinase qu'il l'était au point de départ : preuve que le sérum n'agit pas ou n'agit que d'une façon inappréciable sur le trypsinogène.

L'existence d'une antikinase dans le sérum normal a été confirmée par Ascoli et Bezzola, Zunz, etc.

En étudiant l'action de divers sérums sur la kinase du suc intestinal de chien, j'ai observé que les antikinases ne sont nullement spécifiques. Non seulement l'action inhibitrice se retrouve avec les sérums les plus divers, mais certains d'entre eux se montrent infiniment plus actifs vis-à-vis de la kinase de chien que le sérum de chien lui-même.

J'ai signalé, à ce propos, que l'action antitryptique du sérum — c'est-à-dire son action inhibitrice vis-à-vis de la trypsine active — ne présente pas davantage de caractère de spécificité, contrairement à ce qu'avaient cru observer quelques auteurs. Kurt Meyer est arrivé récemment à la même conclusion.

On réussit toujours à augmenter artificiellement l'action antikinasique du sérum normal par des injections répétées de suc intestinal de chien à une autre espèce animale, au lapin, par exemple ; par contre, l'injection répétée de suc pancréatique inactif ne donne aucun résultat. Ces faits, que nous n'avions mentionnés que très brièvement, ont été retrouvés par Bayliss et Starling, qui ont étudié dans le détail les propriétés de l'antikinase obtenue par immunisation.

Au cours de nos études sur l'action antitryptique et antikinasique du sérum, nous fûmes amené, par une observation incidente, à constater une propriété intéressante du *chloroforme*, dont nous avons pu tirer parti pour établir qu'*il existe dans le sérum* lui-même, à côté de leurs anti, *des diastases protéolytiques et une kinase*.

Étudiant l'action empêchante du sérum de chien sur la digestion de la gélatine par la trypsine, nous observâmes, tout d'abord, que l'action inhibitrice habituelle du sérum ne se manifeste pas, quand on ajoute au mélange une proportion convenable de chloroforme.

Partant de ces observations, nous nous sommes efforcé de préciser l'action de ce dernier. L'expérience nous montra que le sérum de chien, additionné de chloroforme (1/10 du volume) et porté pendant quelques heures à l'étuve à 39°, peut, lorsqu'il est complètement débarrassé de cette substance, *attaquer directe-*

ment la gélatine et la caséine. L'action protéolytique qui se développe sous l'influence du chloroforme, et qui se substitue à l'action antagoniste, croît progressivement jusqu'à un maximum qu'il est essentiel de ne pas dépasser; si l'effet du chloroforme se poursuit, la diastase mise en évidence disparaît à son tour.

Fait digne de remarque, cette diastase est elle-même empêchée par de très faibles doses de sérum normal correspondant, de telle sorte que l'on peut, en utilisant le chloroforme, obtenir, avec un même sérum, deux portions possédant des propriétés antagonistes et qui se neutralisent mutuellement.

S'il attaque aisément la gélatine et la caséine, le sérum préalablement traité par le chloroforme se montre impuissant vis-à-vis de l'albumine, mais il renferme une diastase qui confère au suc pancréatique inactif la propriété de digérer cette dernière substance.

A l'antikinase, qui a totalement disparu, s'est donc substituée, en apparence, une kinase, dont l'action — à l'intensité près — est celle de la kinase du suc intestinal.

On peut d'ailleurs neutraliser à nouveau cette kinase après l'avoir fait apparaître. Il suffit pour cela d'ajouter au sérum chloroformé une certaine dose de sérum primitif.

L'hypothèse la plus vraisemblable qui permet d'expliquer ces phénomènes, étudiés depuis par divers expérimentateurs et notamment par Zunz, c'est qu'il préexiste dans le sérum, à côté des antiferments, des diastases qui leur correspondent et dont ils empêchent l'action de se manifester, d'autant plus qu'ils sont toujours en grand excès et capables de neutraliser non seulement les ferments qui les accompagnent, mais encore des ferments analogues surajoutés. Le chloroforme, par un processus que nous ignorons, fait disparaître les substances antagonistes bien avant de détruire les ferments eux-mêmes, et c'est ainsi qu'il est possible, en limitant son action, de mettre ces derniers en évidence.

C'est très vraisemblablement par un mécanisme analogue que s'explique le phénomène, bien connu depuis les recherches de Denys et Marbaix, sous le nom de *digestion chloroformique de la fibrine*. En fait, comme l'a montré Rulot, c'est à des ferments protéolytiques empruntés aux éléments figurés du sang, et qui se fixent en partie sur la fibrine au moment de la coagulation, qu'il faut rapporter le phénomène, qualifié d'« autodigestion », que cette substance subit dans certains milieux appropriés.

Nos expériences conduisent à penser que le chloroforme n'intervient, pour faciliter l'attaque de la fibrine, qu'en supprimant l'action des substances antiprotéolytiques préexistant dans le plasma, et qui se seraient, comme les ferments eux-mêmes, partiellement fixées sur le caillot au moment de la défibrination.

Peut-être la *digestion saline* de Dastre n'est-elle également qu'un cas particulier de cette catégorie de phénomènes.

II. — *Action antikinasique de l'ovalbumine.*

1. **Action empêchante de l'ovalbumine crue sur la digestion tryptique de l'ovalbumine coagulée** [en collaboration avec E. Pozerski] (*C. R. Soc. de Biol.*, 11 juillet 1903, t. LV, p. 935).

2. **A propos de l'action empêchante de l'ovalbumine crue sur la digestion tryptique de l'ovalbumine coagulée** [en collaboration avec E. Pozerski] (*C. R. Soc. de Biol.*, 1er avril 1905, t. LVIII, p. 560).

L'albumine d'œuf, coagulée par la chaleur et introduite, sous forme de cubes d'albumine ou de tubes de Mett dans du suc pancréatique kinasé, est toujours digérée en un temps relativement court. Par contre, l'ovalbumine crue, de même que le sérum sanguin naturel, résiste très énergiquement à la digestion tryptique.

Ce fait nous a conduit à rechercher si l'ovalbumine crue ne possède pas une action antikinasique.

Des expériences, faites sur le même type que celles dont nous venons de parler plus haut, nous ont montré que l'albumine crue peut exercer, à dose très faible, une *action inhibitrice* sur la digestion de l'ovalbumine coagulée, quand elle est introduite dans le suc pancréatique en même temps que le suc intestinal.

Cette action empêchante est bien due à la *neutralisation de la kinase* : il suffit, en effet, de faire croître, dans les mélanges, la dose de suc intestinal en laissant invariable la quantité de suc pancréatique, pour voir s'atténuer ou disparaître l'action empêchante de l'ovalbumine.

En concluant qu'il s'agit bien là d'une action antikinasique, nous nous sommes d'ailleurs borné à la constatation d'un fait, sans préjuger en aucune façon de son mécanisme intime. Faut-il y voir l'effet d'une substance particulière capable d'inhiber la kinase ou s'agit-il, comme on l'a supposé, de phénomènes d'adsorption élective par un colloïde agissant en grande surface? La question n'est pas tranchée.

Il n'est pas sans intérêt d'indiquer ici que l'ovalbumine peut entraver également l'effet activant du *calcium* sur le suc pancréatique inactif. J'ai signalé que ce phénomène reste très net alors même que l'ovalbumine est coagulée.

Ainsi s'explique la différence que j'ai observée dans la rapidité d'attaque d'un cube d'albumine, suivant que celui-ci est introduit, dans un suc pancréatique additionné de calcium, avant ou après le moment où, dans un échantillon témoin, on constate (par l'épreuve de la gélatine) une transformation brusque du zymogène en trypsine active.

III. — *Études sur la papaïne.*

1. **Sur l'allure anormale de quelques protéolyses produites par la papaïne** [en collaboration avec H. Mouton et E. Pozerski] (*C. R. Acad. des Sc.*, janvier 1906, t. CXLII, p. 177, et *C. R. Soc. de Biol.*, 13 janvier 1906, t. LX, p. 68).

2. **Sur la digestion brusque de l'ovalbumine et du sérum sanguin par la papaïne** [en collaboration avec H. Mouton et E. Pozerski] (*C. R. Soc. de Biol.*, 10 février 1906, t. LX, p. 309).

L'étude systématique de l'action de la trypsine sur les tissus et sur les liquides albuminoïdes avait conduit à cette conclusion, que l'albumine *naturelle*, c'est-à-dire telle qu'elle se présente dans les organismes vivants, non seulement offre à l'action de la trypsine une résistance maximale, mais encore possède, à un haut degré, la propriété d'entraver l'action digestive du ferment sur les matières albuminoïdes qu'une *dénaturation* préalable a pu rendre faciles à attaquer.

Partant de ce point de vue, il était intéressant de se demander si les matières albuminoïdes animales se comportent de la même manière lorsqu'elles sont mises en contact avec des *ferments protéolytiques d'origine végétale*. Pour répondre à cette question, nous nous étions tout d'abord proposé d'étudier comparativement l'action digestive de la papaïne sur les albuminoïdes naturels (sérum sanguin ou albumine d'œuf), et sur les mêmes substances préalablement coagulées par la chaleur.

En entreprenant ces expériences, nous sommes arrivé à des résultats inattendus. Nous avons vu que *la papaïne peut, à des températures très hautes, tout à fait inaccoutumées* (80-95°), *digérer les matières albuminoïdes avec une vitesse extrêmement considérable.*

Si nous ajoutons, d'autre part, qu'*aux températures ordinaires* (20°-40°), la papaïne subit une *atténuation* progressive lorsqu'elle est mise en présence de l'ovalbumine et du sérum naturel, nous trouvons, dans ce double fait, l'explication d'un phénomène très paradoxal, que nous avions observé dès le début de nos recherches :

Nous mettions la papaïne en présence d'albumines naturelles, aux températures ordinaires, et, suivant le procédé classique, nous portions à l'ébullition, au bout de temps variables, des fractions successives des mélanges, pour suspendre l'action diastasique et doser la matière transformée ; or, nous constations ce fait imprévu : une protéolyse d'autant plus marquée que l'ébullition était intervenue plus tôt.

C'est en analysant de très près ce phénomène qu'il nous a été possible d'en

fournir une interprétation exacte et de démontrer l'action réciproque exercée par le sérum et la papaïne : attaque du sérum par la papaïne aux températures élevées; destruction de la papaïne par le sérum aux températures ordinaires.

Si nous constations une forte protéolyse dans les mélanges immédiatement chauffés à 100°, c'est que l'optimum de température se trouvait traversé pendant les quelques instants qui précédaient l'ébullition, et que cela suffisait pour que la plus grande partie des albuminoïdes fût transformée *presque instantanément en albumoses et en peptone*.

La preuve que la papaïne n'exerce pas d'action digestive sur le sérum ou l'ovalbumine crue aux températures ordinaires, et que la protéolyse observée se fait pendant le court espace de temps où les mélanges, portés à l'ébullition, franchissent l'intervalle compris entre 80°-95° nous a été fournie par une série d'expériences, consistant à séparer les matières albuminoïdes de leurs produits de transformation sans avoir recours à l'action de la chaleur (précipitation par les sels, par l'alcool, l'acide trichoracétique, etc.).

L'intensité des transformations observées tient donc à ce que — à l'inverse des autres ferments, plus thermolabiles — la papaïne peut agir énergiquement à des températures voisines de 100° et que, dans les conditions particulières de nos expériences, elle attaque les matières albuminoïdes au moment même où, par suite de leur dénaturation, celles-ci deviennent à la fois aisément attaquables et incapables de réagir sur le ferment.

Ces recherches, dont les résultats fondamentaux ont été confirmés par Jonescu, Sachs, etc., ont été poursuivies par E. Pozerski (*Thèse doct. ès Sc. nat.*, Paris 1908), qui a précisé très soigneusement les conditions d'action de la papaïne, et qui a pu étendre, en outre, à un autre ferment protéolytique végétal, la *broméline*, les données entièrement nouvelles que l'étude de la papaïne avait fournies.

Origine de la pepsine urinaire chez les carnivores [en collaboration avec A. FROUIN] (*Ve Congr. intern. de Physiol.*, Turin, septembre 1901; Cf. A. FROUIN, *C. R. Soc. de Biol.*, t. LVI, 1904, p. 204).

La pepsine disparaît de l'urine, chez le chien, après gastrectomie totale ; mais on la retrouve dans l'urine des animaux dont l'estomac a été totalement séquestré par le procédé de Frouin.

La *pepsine urinaire* est donc bien *d'origine stomacale* et sa résorption se fait au niveau de l'estomac lui-même. Matthes a observé, après nous, l'absence de la pepsine dans l'urine des animaux agastres.

Sur la présence d'une érepsine dans quelques Champignons Basidiomycètes [en collaboration avec H. Mouton] (*C. R. Acad. des Sc.*, mars 1903, t. CXXXVI, p. 633 et *C. R. Soc. de Biol.*, 7 mars 1903, t. LV, p. 325).

La macération de certains Champignons Basidiomycètes (Amanites, champignons de couche, etc.) attaque très nettement la peptone, bien qu'elle soit tout à fait incapable de digérer les matières albuminoïdes coagulées. Cette action doit être rapportée à un ferment analogue à *l'érepsine*.

L'érepsine des champignons, pas plus que celle des animaux supérieurs, ne doit être identifiée avec la *kinase*, mise en évidence chez quelques champignons par nos expériences antérieures. En effet, certaines espèces, extraordinairement pauvres en kinase, comme le champignon de couche, par exemple, renferment une érepsine des plus actives.

VII

DIVERS

1. **Effets de la réfrigération de la peau sur la sécrétion urinaire** (*C. R. Soc. de Biol.*, 20 janvier 1894, t. XLVI, p. 46).

2. **De l'influence de la réfrigération de la peau sur la sécrétion urinaire** (*Arch. de Physiol.*, avril 1894, t. VI, p. 446-453).

Il était généralement admis que l'application du froid sur la peau augmente la sécrétion urinaire. Pour expliquer ce phénomène, on supposait que le froid, faisant contracter les artérioles cutanées, refoule le sang vers les organes profonds et augmente ainsi indirectement l'activité circulatoire au niveau du rein, d'où augmentation de la diurèse.

Or, les recherches de E. Wertheimer, concernant « l'influence de la réfrigération de la peau sur la circulation du rein », ont nettement établi qu'en réalité la réfrigération du tégument provoque une constriction réflexe des petits vaisseaux du rein, et, par suite, diminue l'activité circulatoire de cet organe. Dès lors, il devenait douteux que la diurèse pût réellement augmenter dans ces conditions.

En fait, trois ordres d'expériences m'ont permis de démontrer, à l'encontre de la doctrine classique, que *la réfrigération du tégument diminue la sécrétion de l'urine*.

a) Sur des animaux pris dans les conditions normales, des affusions d'eau à 8° ou 10° ou des applications de compresses glacées — d'une durée de dix minutes en moyenne — ont constamment réduit la sécrétion de l'urine à la moitié ou aux deux tiers de sa valeur primitive.

b) Dans une autre série d'expériences, j'ai augmenté préalablement la diurèse par des injections intraveineuses d'urée ou de sucre de canne. Les résultats n'ont pas varié.

c) Je me suis placé enfin dans les mêmes conditions expérimentales que Koloman Muller, le seul auteur qui ait abordé l'étude de cette question avant moi. Dans le but de rendre le phénomène plus saillant, Koloman Muller « préparait les

animaux à l'expérience » en leur faisant absorber une grande quantité d'eau, après avoir salé fortement les aliments. Il observait, dans ces conditions, une augmentation de l'écoulement de l'urine (en gouttes) sous l'influence des affusions.

Les résultats que j'ai obtenus, mesurés en volumes (pour éliminer les variations stalagmométriques), ont encore été identiques aux précédents : la réfrigération du tégument diminue donc l'activité de la sécrétion urinaire dans tous les cas.

3. **Recherches sur la physiologie de la respiration pendant la grossesse** (*Bull. médic. du Nord*, 1894, t. XXXIII, p. 401).

Ces recherches sont une contribution à l'étude des modifications du rythme respiratoire et de la ventilation pulmonaire au cours de la gestation.

a) Nous avons observé que, si le type costal, comme le veut la donnée classique, est habituellement prédominant chez la femme enceinte,les *mouvements du diaphragme ne sont nullement entravés* par la gestation, contrairement à ce que soutenaient quelques accoucheurs.

b) Hutchinson avait signalé que la capacité vitale, mesurée au spiromètre, n'était pas diminuée au cours de la grossese; Kuchenmeister avait même trouvé qu'elle était plus considérable à la fin de la gestation qu'après l'accouchement. Les recherches de ces auteurs avaient d'ailleurs été mises en doute, ce qui ne doit pas surprendre si l'on songe à la difficulté de faire des mesures spirométriques exactes sur des sujets imparfaitement éduqués. Ce qui importe, dans des recherches de ce genre, comme l'a bien montré Regnard, ce n'est pas de mesurer la valeur maximale des expirations, mais la quantité d'air qui circule en un temps donné dans le poumon.

J'ai donc substitué à la mesure de la capacité vitale celle de la *ventilation pulmonaire*.

Les recherches, faites à l'aide d'un compteur qui mesurait à volonté la quantité d'air inspiré ou expiré, en un temps donné, par la même femme à la fin de la gestation et après l'accouchement, ont montré que la *ventilation pulmonaire est notablement augmentée pendant la grossesse.*

4. **Note sur quelques expériences de topographie thermique** (*Soc. centr. de Méd. du Nord*, juillet 1894).

Au cours de recherches sur la répartition de la température dans l'organisme, j'ai eu l'occasion d'observer que, chez le chien, la *température rectale* pouvait

quelquefois être *supérieure*, de plusieurs dixièmes de degrés (0°,1 à 0°,6), à la température prise au niveau des *veines sus-hépatiques*.

Ces faits concordent avec les observations de Cavazzani, qui a vu, dans un certain nombre de cas, la température du parenchyme hépatique être nettement inférieure à la température rectale.

5. **De l'obstacle apporté par le placenta au passage des substances anticoagulantes** [en collaboration avec E. Wertheimer] (*C. R. Soc. de Biol.*, 16 mars 1895, t. XLVII, p. 191).

Les substances dont nous nous sommes servi sont l'extrait de sangsue et la peptone de Witte.

Nous avons constaté qu'injectées à une chienne pleine, ces substances n'empêchent pas la coagulation du sang du fœtus, alors qu'elles rendent incoagulable le sang de la mère. *Le placenta s'oppose donc au passage des substances anticoagulantes.*

6 **Le pneumogastrique contient-il des filets moteurs pour la vessie et l'utérus** (*C. R. Soc. de Biol.*, 1er juin 1895, t. XLVII, p. 417).

Stilling et Oehl ont attribué au pneumogastrique une action motrice sur la vessie. Oehl, excitant le bout périphérique de ce nerf au niveau du cardia, a observé des contractions vésicales. Kilian a soutenu également, que l'excitation du nerf vague détermine des contractions utérines.

Je me suis proposé de rechercher si cette action — déjà mise en doute par François-Franck pour la vessie, et par Röhrig et Obernier pour l'utérus — appartenait réellement au pneumogastrique.

Les expériences ont été faites exclusivement sur le chien ; les contractions de la vessie et de l'utérus étaient enregistrées par la méthode graphique.

L'excitation du bout périphérique du nerf vague, soit au niveau du cardia, soit au niveau du cou, chez un animal atropinisé, a déterminé presque constamment une contraction de la vessie et de l'utérus. Ces phénomènes se produisaient encore après la section du pneumogastrique du côté opposé.

Par contre, lorsqu'on opérait sur des animaux dont la moelle avait été préalablement sectionnée, ou sur des animaux anesthésiés, les effets moteurs ne s'observaient plus.

Ces expériences indiquent donc que les contractions vésicales ou utérines qui s'observent à la suite de l'excitation du nerf pneumogastrique sont de *nature réflexe* et dues à des phénomènes de *sensibilité récurrente*. En fait, *le pneumogastrique est totalement dépourvu de filets moteurs pour la vessie et l'utérus.*

7. **Hypertoxicité de la peptone de Witte portée à des températures élevéss** (*Soc. des Sc. Méd. de Montpellier*, 28 janvier 1898).

La peptone de Witte peut être injectée dans le torrent circulatoire, chez le chien, à des doses relativement élevées, sans déterminer d'autres phénomènes que ceux qui caractérisent l'intoxication peptonée (narcose, chute de pression, incoagulabilité du sang).

Quand la peptone a été soumise pendant un certain temps à une température de 120°-130°, elle acquiert une *toxicité* beaucoup *plus considérable*, sans perdre en aucune façon ses propriétés anticoagulante et dépressive. Les doses habituellement inoffensives déterminent la mort rapide des animaux, en produisant des accidents paralytiques qui rappellent, à première vue, ceux que provoque le curare.

8. **A propos de l'osmose à travers les sacs de collodion** [en collaboration avec L. Hallion] (*C. R. Soc. de Biol.*, 6 juillet 1907, t. LXIII, p. 3).

Nous montrons, par une expérience très simple, que les prétendues *anomalies* de la dialyse, à travers les membranes de collodion, sont dues à un phénomène de gravitation et ne se produisent plus quand les liquides sont soumis à une agitation convenable.

DEUXIÈME PARTIE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

I

CYTOTOXINES

1. **Sur la préparation de quelques sérums cytotoxiques** (*Acad. des Sc. et Lettr. de Montpellier*, 9 juillet 1900).

2. **Sérum antihépatique** (*C. R. Acad. des Sc.*, 13 août 1900, t. CXXXI, p. 427).

3. **Sérum antihépatique** (XIIIe *Congrès intern. de méd.*, Paris, août 1900, *Section de Physiol*, *Phys. et Chim. biol.*, p. 145, et *Section de Bact. et Parasit.*, p. 56, Masson, éditeur).

4. **Sérum névrotoxique** (*Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1900, t. XIV, p. 686-905).

Les belles recherches de Bordet, sur la production d'anticorps pour le globule rouge, chez les animaux soumis aux injections de sang étranger, m'ont conduit à rechercher s'il était possible, en utilisant la même méthode, de préparer des sérums toxiques pour les éléments cellulaires des organes. En février 1900, Lindeman annonçait que le sérum des animaux injectés avec des émulsions de pulpe rénale possède des propriétés néphrotoxiques. C'est quelques mois plus tard que je publiais, de mon côté, les résultats de mes expériences sur le *sérum hépatotoxique* et le *sérum névrotoxique*.

a) Sérum hépatotoxique.

En faisant à des lapins, ou, mieux encore, à des canards des injections répétées d'une émulsion aseptique de foie de chien, on observe que le sérum des animaux ainsi traités acquiert une très grande nocivité pour le chien et qu'il produit, lorsqu'il est injecté chez cet animal, des lésions plus ou moins intenses de la cellule hépatique.

Injecté dans les vaisseaux ou dans le péritoine, à la dose de 2 à 4 c.c. par kgr., le sérum des animaux préparés détermine souvent la mort rapide, nombre de chiens ayant succombé quinze à vingt heures après l'injection. Dans ce cas, les lésions étaient pour ainsi dire exclusivement limitées à la cellule hépatique, et elles correspondaient à une véritable nécrose aiguë du foie : à l'autopsie, le foie, absolument jaune, friable et comme ratatiné, présentait souvent l'aspect caractéristique qu'on trouve à cet organe chez les malades qui ont succombé à l'atrophie jaune aiguë ou chez les animaux intoxiqués par le phosphore.

Quand les animaux survivaient cinq à quinze jours, ce qui était le cas le plus fréquent, les altérations hépatiques correspondaient à une dégénérescence graisseuse plus ou moins étendue.

A l'examen microscopique, les cellules hépatiques se montraient, dans tous les cas, profondément modifiées; là où les lésions étaient le plus accusées, le protoplasme avait en grande partie disparu et il ne restait que de minces travées, limitant de larges vacuoles remplies de gouttelettes graisseuses. On observait, en outre, une dilatation des capillaires sanguins, accompagnée d'une infiltration leucocytaire du lobule et d'un certain degré d'inflammation du tissu conjonctif des espaces portes, dans lesquels les lymphatiques apparaissaient largement béants.

Au point de vue fonctionnel, les animaux injectés ont présenté la plupart des signes physiologiques de *l'insuffisance hépatique* : diminution de l'urée dans les urines, augmentation parallèle des sels ammoniacaux, glycosurie alimentaire, etc.; mais, en règle générale, l'ictère a fait complètement défaut.

Les animaux qui survécurent longtemps, soit que la dose injectée fût insuffisante, soit que le sérum préparé eût été de moindre activité, ont fini cependant par présenter, pour la plupart, des troubles digestifs graves et par mourir cachectiques.

Les sérums préparés étaient loin, en effet, de présenter toujours la même activité. Les lapins ou les canards, injectés de la même façon avec la bouillie de foie, ont réagi très différemment — comme il est d'ailleurs de règle lorsqu'il s'agit de la préparation des anticorps. — Mais, alors même qu'on avait affaire à des sérums qui se montraient inactifs, ou tout au moins de très faible activité, lorsqu'ils étaient introduits dans les veines ou dans le péritoine, on réussissait toujours à mettre en évidence leur action nocive sur le foie en les injectant

directement dans le canal cholédoque. Avec des sérums très actifs, on pouvait d'ailleurs obtenir, par ce procédé, la mort rapide des animaux en employant des doses très faibles et souvent bien inférieures à 1 c. c. par kgr.

Un grand nombre d'expérimentateurs (Bierry, Pettit, Mayer, Doyon, Fiessenger, etc.), ont étudié après nous les sérums hépatotoxiques, soit dans un but purement expérimental, soit au point de vue des applications de cette étude à la pathogénie de certaines lésions hépatiques chez l'homme. Leurs résultats ont été, dans l'ensemble, tout à fait conformes à ceux que j'avais signalés à l'origine.

La notion essentielle qui se dégage toutefois de ces nouvelles études, c'est que les sérums hépatotoxiques, comme les sérums cytotoxiques en général, s'ils manifestent une *action élective* tout à fait *prépondérante* vis-à-vis de l'organe qui a servi à les préparer, peuvent exercer également une action plus ou moins nocive sur d'autres éléments cellulaires.

L'impossibilité d'injecter aux animaux les éléments nobles d'un organe sans injecter en même temps les éléments de soutien (tissu conjonctif), les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, etc., explique que la spécificité anatomique des cytotoxines ne soit jamais absolue. Il faut d'ailleurs tenir compte également de ce fait que les lésions très étendues d'un organe, tel que le foie ou le rein, par exemple, doivent nécessairement retentir sur d'autres appareils et y provoquer des troubles et des altérations secondaires. Je rappellerai à ce sujet qu'expérimentalement, Doyon a montré que l'ablation du foie (chez la grenouille) détermine toujours des lésions rénales.

Quoi qu'il en soit, l'étude des cytotoxines, et celle des hépatotoxines en particulier, paraissent avoir jeté un jour nouveau sur certaines questions relatives à la pathologie du foie. « Les recherches récentes sur les sérums cytotoxiques spécifiques, a écrit Chauffard (Traité de Médecine), permettent de supposer que des ferments pathologiques d'excessive nocivité peuvent intervenir et exercer sur la cellule hépatique une action élective. L'expérience de Delezenne est assurément la plus suggestive en matière d'ictère grave et elle plaide bien plus en faveur d'une pathogénie par cytolyse chimique que par infection. »

Au point de vue de l'analyse physiologique des fonctions du foie, l'emploi des hépatotoxines a permis de corroborer, en utilisant ce procédé de destruction de la cellule hépatique, certaines données que l'emploi d'autres méthodes avait déjà mises en évidence. C'est ainsi que Doyon a pu démontrer que, chez le chien, alors que le foie est profondément lésé à la suite des injections de sérum hépatotoxique, le sang perd peu à peu sa coagulabilité, par disparition du fibrinogène dans le plasma. Cette expérience — jointe à ses observations sur les effets de quelques substances, telles que le chloroforme, qui déterminent également la nécrose de la cellule hépatique — lui a servi à établir définitivement que le foie est l'organe producteur du fibrinogène.

b) Sérum névrotoxique.

C'est en utilisant les mêmes espèces animales (canard et chien) que j'ai réussi le plus aisément à préparer un *sérum névrotoxique*.

L'injection répétée de doses progressivement croissantes d'une émulsion aseptique de centres nerveux de chien, dans le péritoine du canard, confère au sérum de cet animal des propriétés névrotoxiques, que l'on peut mettre en évidence, avec une très grande netteté, en utilisant la méthode des injections intracérébrales.

Alors que les injections de sérum normal de canard ne déterminent jamais d'accident lorsqu'elles sont faites directement dans le cerveau, aux doses déjà élevées de 0 c. c. 5 à 1 centimètre cube par kilogramme, les injections de quantités bien inférieures de sérum d'animaux préparés sont toujours suivies, au contraire, de phénomènes nerveux graves, qui se terminent le plus souvent par la mort.

Avec des sérums d'activité moyenne, quand les doses injectées correspondaient à des quantités variant entre 0 c. c. 3 et 0 c. c. 6 par kilogramme, les animaux succombaient généralement en quelques minutes, après avoir présenté des mouvements convulsifs, bientôt suivis d'une paralysie motrice et sensitive, qui gagnait rapidement toute la sphère des organes dépendant directement de l'axe cérébro-spinal.

Quand les quantités injectées étaient sensiblement plus faibles (0 c. c. 1 à 0 c.c. 2 par kgr.), la mort ne survenait, d'ordinaire, que de six à douze heures après l'injection : les animaux, d'abord parésiés, étaient atteints, après un temps variable, d'accidents convulsifs, qui se répétaient sous la forme de véritables crises épileptiques. Ces crises, entrecoupées de cris, d'aboiements convulsifs et de contractures, augmentaient progressivement, indiquant une intoxication lente et graduelle des centres nerveux. A ces accidents succédaient, peu à peu, la résolution, puis la paralysie, qui augmentait progressivement jusqu'à la mort. Avec des doses encore plus faibles (0 c.c. 05 à 0 c. c. 1), on pouvait observer des phénomènes nerveux graves, mais les animaux résistaient presque toujours.

Il ne faut pas oublier, toutefois, qu'ici encore, les animaux préparés réagissent très différemment et que les chiffres que nous venons de rappeler se rapportent à des sérums qui se sont montrés très nettement névrotoxiques. Quand on comparait l'activité d'un sérum de canard, avant et après préparation, on constatait que la toxicité pouvait être augmentée de vingt fois dans les cas les plus favorables, mais il arrivait souvent, comme dans les préparations d'autres anticorps, que les différences fussent bien moins marquées, quoique une *hypertoxicité* très nette fût toujours *de règle*.

J'ajouterai que les névrotoxines montrent, comme les cytotoxines en général,

une *spécificité zoologique* évidente. Les sérums préparés pour le chien ne sont pas, en effet, sensiblement plus toxiques que les sérums normaux correspondants, lorsqu'ils sont injectés à d'autres espèces animales, le lapin, par exemple.

Ces résultats ont été confirmés par divers expérimentateurs, notamment par Pirone et Armand-Delille, qui ont fait, en outre, l'étude systématique des lésions provoquées par les névrotoxines.

A ces recherches se rattachent quelques études sur les névrotoxines des sérums normaux. Les propriétés névrotoxiques des sérums, qui se manifestent si nettement sous l'influence des injections répétées de matière nerveuse, ne résultent, comme les propriétés hémolytiques elles-mêmes, que de l'accumulation, dans le sérum des animaux préparés, de substances préexistantes et dont on peut déjà manifester l'action avec le sérum normal, en l'injectant à doses relativement fortes.

Mais il est certains sérums normaux qui se montrent à cet égard particulièrement actifs. Tel est le cas, par exemple, du *sérum d'anguille*.

On savait, depuis les expériences de Camus et Gley et de Kossel, que le sérum d'anguille, dont l'extrême toxicité avait été mise en évidence par Mosso, possède une action hémolytique très intense, et qu'en injection chez le lapin ou le chien, non seulement il détermine des altérations globulaires, mais il est capable de léser très rapidement les cellules de certains organes, tels que le rein (Pettit).

En raison de la prédominance des accidents nerveux qui s'observent dans l'intoxication par le sérum d'anguille, je me suis demandé si le poison névrotoxique qu'il contient ne serait pas mis plus aisément en évidence en portant directement le sérum au contact des centres nerveux.

J'ai observé que divers sérums d'anguille, qui tuaient le lapin à la dose, déjà minime, de 0 c. c. 1 à 0 c. c. 2 par kgr. en injection intraveineuse, et à la dose de 0 c. c. 3 à 0 c. c. 4 lorsqu'ils étaient introduits sous la peau, déterminaient toujours la mort immédiate lorsqu'ils étaient injectés directement dans le cerveau, à la dose de 0 c. c. 005. Des quantités deux ou trois fois plus faibles suffisaient encore pour provoquer la mort en quelques heures. Les accidents observés ne différaient guère, d'ailleurs, de ceux qui se manifestent à la suite des injections intraveineuses ou sous-cutanées. Seule la quantité de sérum nécessaire pour les produire variait considérablement avec la voie d'introduction, puisque, dans certaines de nos observations, le sérum d'anguille se montrait, en injection intra-cérébrale, environ cinquante fois plus toxique qu'en injection intraveineuse et deux cents fois plus toxique qu'en injection sous-cutanée.

La méthode des injections intracérébrales — employée pour la première fois par Roux et Borrel dans l'étude du poison tétanique — permettait donc de mettre en évidence, avec la plus grande netteté, l'action névrotoxique du sérum d'anguille

et d'étudier cette action, indépendamment des autres effets cytotoxiques que manifeste le même sérum lorsqu'il est injecté dans la circulation générale. Cette méthode m'a donné, d'autre part, des résultats analogues en utilisant d'autres sérums normaux (grenouille, couleuvre), également très toxiques pour le lapin. Elle a été employée souvent, depuis lors, pour l'étude des variations de la toxicité du sérum humain dans de nombreux états pathologiques.

5. **Contribution à l'étude des sérums antileucocytaires** (*C. R. Acad. des Sc.* 2 avril 1900, t. CXXX, p. 938).

6. **Mode d'action des sérums antileucocytaires sur la coagulation du sang** (*C. R. Acad. des Sc.*, 23 avril 1900, t. CXXX, p. 1488).

Il y a lieu de rapprocher, des études qui précèdent, une série de recherches sur les *sérums leucotoxiques*, recherches dont il a déjà été fait mention dans le chapitre relatif à la fonction anticoagulante de foie (p. 19).

A la suite des expériences de Metchnikoff, qui a réussi à obtenir des leucotoxines artificielles par injection d'émulsion de ganglions lymphatiques de lapin ou de cobaye, j'ai préparé moi-même des sérums leucotoxiques pour le chien. Ces sérums, qui étaient obtenus en injectant au lapin soit des émulsions de ganglions lymphatiques, soit des leucocytes obtenus par centrifugation du plasma, soit encore du sérum, manifestaient une action cytolytique très intense *in vitro*, vis-à-vis des leucocytes retirés des exsudats ou de la lymphe du chien.

Injectés dans les veines de cet animal, les mêmes sérums se montraient extraordinairement toxiques: ils tuaient souvent les animaux très rapidement, à des doses inférieures à 1 c. cube par kgr., et ils provoquaient en outre l'incoagulabilité complète du sang. Comme la peptone ou les substances du même groupe, ils déterminaient, d'autre part, une hypoleucocytose très intense et une chute considérable de la pression artérielle.

J'ai rappelé ailleurs que l'action des sérums leucotoxiques sur la coagulation du sang, chez le chien, résulte, comme l'action de la peptone elle-même, de la mise en liberté, dans le plasma, de l'antithrombine hépatique.

II

RECHERCHES SUR LES VENINS

1. **Action du venin de Cobra sur le sérum de cheval. Ses rapports avec l'hémolyse** (*C. R. Acad. des Sc.*, 20 mars 1911, t. CLII, p. 790).

2. **Formation de substances hémolytiques et de substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf, soumis à l'action du venin de Cobra** (*C. R. Acad. des Sc.*, 3 juillet 1911, t. CLIII, p. 81).

3. **Les poisons libérés par les venins aux dépens du vitellus de l'œuf** (*C. R. Soc. de Biol.*, 8 juillet 1911, t. LXXI, p. 121).

4. **Nouvelle contribution à l'étude des substances hémolytiques dérivées du sérum et du vitellus de l'œuf, soumis à l'action des venins** (*C. R. Acad. de Sc.*, novembre 1912, t. CLV).

[En collaboration avec Mlle S. Ledebt].

On sait que le venin des serpents possède des actions physiologiques multiples. L'une des plus intéressantes, celle qui, tout au moins, a suscité le plus de travaux au cours de ces dernières années, est l'action exercée par ces poisons sur les globules rouges. Lorsqu'il est ajouté au sang, le venin provoque, en effet, à des doses généralement très faibles, la dissolution rapide des hématies.

L'étude des conditions dans lesquelles se produit l'hémolyse par le venin de cobra — l'un des plus actifs et des plus intéressants à étudier — a permis de reconnaître que la plupart des espèces globulaires sont, cependant, totalement réfractaires quand on éprouve l'action de ce venin sur des globules soigneusement lavés, c'est-à-dire débarrassés, au préalable, du sérum dans lequel ils baignent : des doses même massives sont absolument sans effet, alors qu'au contraire, l'hémolyse se produit avec une grande intensité, quand on ajoute aux globules lavés, en même temps que le venin, une petite quantité de sérum.

On a vu, d'autre part, que la lécithine peut, à cet égard, remplacer le sérum et permettre au venin d'exercer son action sur des globules qui se montrent totalement insensibles lorsque celui-ci leur est ajouté isolément.

En raison des analogies qu'il présente avec les processus, en apparence plus complexes, de l'hémolyse par les sérums spécifiques, ce phénomène avait été considéré comme un cas particulier, relativement simple, d'une action lytique due à la coopération d'un ambocepteur et d'un complément. En accord avec la théorie d'Ehrlich, on avait admis que le venin (ambocepteur) se combine à la lécithine surajoutée (complément) ou à celle du sérum, pour former une nouvelle substance (cobralécithide de Kyes) qui, à l'exemple de certains corps chimiquement définis, possède la propriété de dissoudre directement les hématies.

Reprenant méthodiquement l'étude de cette question, nous avons montré que les faits observés devaient recevoir une tout autre interprétation, et que l'*hémolyse* produite par les mélanges venin-sérum *résultait de la formation, aux dépens du sérum, d'une substance nouvelle libérée par une diastase du venin.*

Si on utilise, pour les expériences, le sérum de cheval et le venin de cobra, et que l'on substitue à la méthode d'étude employée jusque-là — consistant à faire les mélanges venin-sérum en présence même des globules — la technique que nous avons adoptée — et qui se ramène à éprouver l'activité des mélanges après les avoir abandonnés à eux-mêmes pendant des temps variables — on observe une série curieuse de faits, dont je ne puis donner ici qu'un bref résumé.

a) Dans des limites extrêmement étendues, quelle que soit la dose de venin employée, les mélanges acquièrent toujours, à un moment donné, un pouvoir hémolytique très intense, et d'intensité sensiblement égale pour les mélanges faibles et pour les mélanges forts.

Le *maximum* ne dépend que de la quantité de sérum; il est *indépendant* de la quantité de *venin*, celle-ci pouvant être 100 ou 200 fois plus faible que la dose limite qui est nécessaire lorsque les mélanges sont faits en présence des globules. Ce maximum est atteint d'autant plus rapidement que la quantité de venin est elle-même plus forte et la *température* plus proche d'un *optimum*.

Il ressort de là que le *venin* agit comme un ferment, qui *extrait* la *substance hémolytique* du *sérum*, et que l'action de ce ferment est limitée par la présence des globules.

La *substance active*, formée sous l'influence du venin, est soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther; elle résiste à la température d'ébullition et *n'est pas neutralisée par le sérum antivenimeux.*

Le venin n'entre pas dans la constitution de cette substance. A la fin de la réaction, il peut être isolé, en effet, du mélange, et provoquer, s'il est placé dans les conditions premières, c'est-à-dire en présence d'une nouvelle quantité de sérum, une réaction identique à la précédente.

b) Le pouvoir hémolytique des mélanges venin-sérum, après avoir passé par un maximum, s'atténue progressivement et finit par disparaître.

Cette *inactivation* est également le résultat d'une *action diastasique* exercée

par le venin : 1° en effet, si l'on ajoute aux mélanges, à la période d'activité maximale, une quantité de sérum antivenimeux exactement calculée pour obtenir la neutralisation de la dose de venin primitivement introduite, on constate que ces mélanges conservent intactes les propriétés premières qu'ils ont acquises. Seul, le sérum spécifique peut produire cette action d'arrêt, de telle sorte qu'on observe ce phénomène en apparence paradoxal : le sérum antivenimeux est l'unique agent capable de conserver à un mélange hémolytique venin-sérum ses propriétés toxiques pour les globules ; 2° quand la réaction est terminée, on peut, comme à la fin de la première phase, séparer les produits formés, qui sont constitués presque exclusivement par des *savons calciques* ; 3° le venin lui-même peut être séparé des substances qui l'accompagnent et manifester à nouveau l'ensemble de ses propriétés premières s'il est mis en rapport avec une nouvelle quantité de sérum.

c) Les mélanges devenus totalement inactifs jouissent de la double propriété : 1° d'être *antivenimeux*, c'est-à-dire de s'opposer, dans certaines conditions, comme le sérum spécifique lui-même, à l'action hémolytique du couple venin-sérum ou du couple venin-lécithine ; 2° d'être cependant capables de « *réactivation* », moyennant l'addition d'une quantité convenable de sérum neuf, non que la substance active soit régénérée, mais parce que le venin qui reste dans le mélange peut faire *évoluer* ce nouveau sérum, comme il l'avait fait pour le premier.

Dans une seconde série de recherches, nous avons vu qu'il est possible d'obtenir également des substances hémolytiques en faisant agir le venin sur une émulsion de *vitellus de l'œuf*.

Un caractère *essentiel*, qui distingue toutefois l'action du venin sur le sérum de son action sur le vitellus de l'œuf, c'est qu'en présence de ce dernier, la substance hémolytique formée n'est pas ultérieurement dédoublée. Il manque, pour que la seconde phase du phénomène se produise, un *co-ferment* qui existe dans le sérum et qui ne se trouve pas ou est en quantité insuffisante dans le vitellus.

On obtient d'ailleurs le même résultat en s'adressant au sérum soumis préalablement à la dialyse en présence de NaCl : comme le vitellus de l'œuf, le *sérum dialysé* ne se modifie plus lorsqu'il a atteint son pouvoir hémolytique maximum. Mais il suffit de lui restituer les produits qui passent à la dialyse ou qui traversent, par filtration, les membranes de collodion, pour permettre à la diastase du venin d'exercer son action seconde, c'est-à-dire de dédoubler l'hémolysine primitivement formée. L'addition de *liquide céphalo-rachidien*, au sérum dialysé, lui restitue également ses propriétés primitives.

J'ajouterai que l'*hémolysine* — que nous avons réussi à isoler du vitellus de l'œuf traité par le venin de cobra — est un produit de dédoublement des *phospha-*

tides, et en particulier de la *lécithine*, que l'on voit disparaître progressivement au cours de la réaction; elle est constituée par ce qui reste de la molécule après élimination des *acides gras non saturés* (acide oléique).

Dans la seconde phase du phénomène, l'hémolysine se dédouble à son tour, par libération des *acides gras saturés* (acides palmitique et stéarique). Ce sont ces acides gras qui, en se combinant avec la *chaux* du sérum, donnent les *savons calciques*, un des produits ultimes de la réaction.

Indépendamment de leurs propriétés hémolytiques, les mélanges de venin et de vitellus de l'œuf acquièrent une *toxicité* considérable pour les animaux. En injection intraveineuse, chez le lapin, ils déterminent, à des doses relativement très faibles, la mort des animaux en quelques minutes. Celle-ci ne peut être attribuée à la destruction globulaire *in vivo*, car l'hémolyse est nulle ou insignifiante avec les doses employées.

D'autre part, le venin lui-même ne peut être incriminé, car il suffit, pour obtenir la mort, de quantités d'émulsion qui renferment, suivant le cas, des doses jusqu'à 10.000 et même 20.000 fois inférieures à la dose mortelle.

D'ailleurs, *le sérum antivenimeux* — avec lequel il est si facile de neutraliser le venin — *ne modifie en aucune façon la toxicité* acquise par les mélanges et il est à noter, d'autre part, que cette toxicité ne disparaît pas davantage à la suite d'une *ébullition prolongée*.

La *toxicité*, comme le pouvoir hémolytique, ne peut donc être attribuée qu'à des *produits nouveaux*, formés au cours de la réaction, et qui, pareillement à l'hémolysine, *résultent d'une action catalytique ou diastasique du venin.*

L'efficacité des petites doses lorsqu'on leur fournit le temps nécessaire pour conduire la réaction à son maximum, la forme de la courbe de croissance (vitesse initiale considérable, etc.), l'influence de la température et enfin le fait que le venin peut être intégralement retrouvé à la fin de la réaction, suffisent à le démontrer.

Si nos recherches ne nous permettent pas d'être fixé sur la nature de la substance toxique libérée par les venins, certains faits nous portent du moins à penser qu'il s'agit d'un produit de transformation des matières albuminoïdes, car, dans les mélanges qui ont subi l'action du venin, la vitelline a totalement perdu sa faculté d'être coagulée par la chaleur.

Fait intéressant, les phénomènes observés à la suite de l'injection intraveineuse des mélanges toxiques rappellent d'assez près, suivant l'espèce animale envisagée, les *syndromes anaphylactiques* propres à cette même espèce, et l'on ne trouve, à l'autopsie, aucune lésion, sauf une congestion intense des viscères abdominaux et du poumon.

Il convient d'ajouter que les propriétés que nous venons d'attribuer au venin de cobra ne lui sont pas particulières, mais se sont retrouvées avec tous les venins

de serpents que nous avons étudiés ; je signalerai, à ce propos, qu'en utilisant des *venins coagulants*, comme le venin de *Daboia*, par exemple, nous avons constaté que les mélanges venin-vitellus acquièrent, en même temps qu'une grande toxicité, la propriété de tuer les animaux presque instantanément par coagulation intravasculaire généralisée. Ces propriétés coagulantes peuvent être dissociées, par divers artifices, des propriétés toxiques proprement dites ; elles disparaissent, notamment, quand les mélanges sont soumis à la température d'ébullition.

L'ensemble de ces données nouvelles nous conduit à supposer que les venins, lorsqu'ils pénètrent dans l'organisme, n'agissent pas, ou tout au moins n'agissent pas uniquement, en tant que *poisons directs*, mais qu'en vertu des multiples propriétés diastasiques qu'ils possèdent et que nos expériences ont nettement mis en évidence, ils *libèrent*, aux dépens de certains matériaux des humeurs ou des tissus, des *produits immédiatement nocifs*.

Peut-être y a-t-il lieu de penser également que les *toxines microbiennes*, qui, par bien des caractères, se rapprochent des venins, mettent en jeu, elles aussi, des mécanismes analogues et que, pour une grande part, leur action, sur l'organisme, dépend de leurs propriétés diastasiques. C'est, on se le rappelle, une hypothèse qu'avaient déjà défendue Sydney-Martin, Courmont et Doyon, et à laquelle nos expériences semblent apporter un sérieux appui.

III

DIVERS

1-2. De la résistance dee femelles pleines à l'action des poieons (*Soc. centr. de Méd. du Nord*, octobre 1894 et janvier 1895).

J'ai relaté dans ces deux notes quelques expériences ayant trait à l'action des poisons sur les femelles en gestation.

En opérant comparativement sur des lapines ou des chiennes pleines et sur des lapines ou des chiennes en état de vacuité, j'ai constaté que les premières supportent, à poids égal, des doses sensiblement *plus élevées* de quelques substances toxiques. Avec l'acide oxalique et ses sels, il a été nécessaire d'atteindre, pour les femelles pleines, le double de la dose qui était mortelle pour les animaux témoins. Le curare, la nicotine, etc., se sont montrés également moins nocifs pour les animaux en gestation, bien que les différences observées n'aient pas toujours été aussi considérables.

Ces résultats sont en conformité avec d'autres faits du même ordre signalés depuis, et ils s'expliquent vraisemblablement par un *arrêt* ou une *neutralisation* partiels des poisons, au niveau du placenta.

3. Des élévatione de température consécutives aux injections aseptiques de sang dans le péritoine et dans la plèvre [en collaboration avec G. de Rouville] (*Presse Médicale*, 1896, t. LV, p. 318).

Ce travail a eu pour origine une discussion qui s'était élevée à la Société de Chirurgie au sujet de l'origine et de la nature des ascensions thermiques post-opératoires.

On se rappelle, en effet, qu'à cette époque, la tendance était de considérer toutes les élévations de température comme étant d'origine infectieuse ; nombre de chirurgiens, en particulier, se refusaient à admettre que les épanchements san-

guins, les résorptions sanguines ou tissulaires post-opératoires pussent — en dehors de toute contamination microbienne — élever la température.

Nous avons eu recours à l'expérience pour résoudre les deux problèmes suivants :

1° Les injections *aseptiques* de sang dans le péritoine et dans la plèvre élèvent-elles réellement la température ;

2° Quelle est le *tracé* le plus habituel de cette *fièvre amicrobienne* ?

Nous nous sommes servi de chiens et de lapins et leur avons injecté, dans des conditions qui excluaient toute introduction de germes extérieurs, le sang artériel ou veineux d'un animal de même espèce.

Dans chacune de nos expériences, la température s'est toujours élevée plus ou moins, nos courbes étant toutes sensiblement calquées les unes sur les autres et ne différant que par le début, plus ou moins précoce, de l'ascension thermique. La figure 9 en est un type.

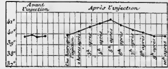


FIG. 9. — Courbe thermique obtenue chez le chien après injection de sang de chien dans la plèvre.

Personne ne conteste plus aujourd'hui que des élévations de température puissent suivre les résorptions de sang ou de tissu, comme aussi les injections de substances très diverses. Mais à l'époque où elles furent publiées, nos recherches n'étaient pas sans intérêt, puisqu'elles appuyaient, par l'expérimentation, des données cliniques qui tendaient précisément à montrer la réalité d'une fièvre aseptique par résorption sanguine, et qui étaient alors vivement combattues.

4. **Imputrescibilité du sang rendu incoagulable par l'extrait de sangsue** [en collaboration avec F. Bose] (*C. R. Acad. des Sc.*, 14 septembre 1896, t. CXXIII, p. 465).

5. **De l'immunité conférée par quelques substances anticoagulantes. De son mécanisme : excitation de la phagocytose, augmentation du pouvoir bactéricide du sang** [en collaboration avec F. Bose] (*C. R. Acad. des Sc.*, 28 septembre 1896, t. CXXIII, p. 500).

Le sang recueilli, chez un animal, après injection intraveineuse d'extrait de sangsue, peut être conservé, sans précaution particulière, pendant un temps très

long avant que la putréfaction n'apparaisse. Ajouté au sang *in vitro*, l'extrait de sangsue exerce la même action préservatrice, quoique à un degré, en général, beaucoup moins marqué.

Cette *imputrescibilité* relative du sang rendu incoagulable par l'extrait de sangsue ne tient pas à une action antiseptique propre de l'extrait, qui constitue, au contraire,un milieu de culture favorable pour de nombreuses espèces microbiennes. Nous y avons cultivé aisément, en effet, du staphylocoque, du colibacille. de l'aspergillus, etc., et nous avons obtenu un développement rapide et abondant de colonies, sans que la forme ou la virulence fussent sensiblement modifiées.

C'est donc aux modifications du sang elles-mêmes, produites par l'extrait de sangsue, qu'il faut attribuer sa résistance à la putréfaction. Dans ce sang qui conserve pendant un temps très long son incoagubilité originelle, les *leucocytes* gardent leur *vitalité* et manifestent très activement leurs *propriétés phagocytaires*.

Ce fait, que d'autres observateurs ont revu après nous, peut expliquer dans une certaine mesure que la pullulation microbienne soit retardée, mais c'est surtout aux *propriétés bactéricides* du plasma que l'on doit attribuer, semble-t-il, la résistance que manifeste le sang à la putréfaction.

L'expérience directe montre, en effet, que le pouvoir bactéricide du plasma d'extrait de sangsue est infiniment plus marqué que le pouvoir bactéricide du sérum correspondant. Outre que le plasma incoagulable détermine toujours une agglutination beaucoup plus intense des microbes que le sérum normal, les ensemencements sur plasma donnent des cultures maigres, qui se développent difficilement et dont les individus présentent de nombreuses formes d'involution.

Ces faits nous ont conduit à rechercher si l'extrait de sangsue, injecté dans le sang, ne pouvait pas augmenter la résistance des animaux aux infections expérimentales. Nous avons observé que si l'on injecte au chien une quantité suffisante d'extrait de sangsue (ou de peptone) pour rendre le sang incoagulable, cet animal supporte beaucoup mieux que les témoins les inoculations intraveineuses de certaines cultures microbiennes, colibacille ou streptocoque, par exemple. Le plus souvent, les doses qui entraînaient la mort rapide des témoins ne donnaient que des *infections atténuées* aux animaux dont le sang avait été rendu incoagulable quinze à quarante-cinq minutes avant l'injection de la culture; dans quelques cas, nous avons même observé une *action empêchante* absolue.

Ces résultats sont à rapprocher d'observations plus anciennes de Wooldridge, de Freund et Gross, etc., sur l'action immunisante du fibrinogène des tissus, de l'histone et de la nucléohistone; Wooldridge a montré, par exemple, qu'il est possible de préserver le chien de l'infection charbonneuse expérimentale par une injection préalable d'extrait de tissu. Il n'est pas inutile de rappeler que

ces divers agents ont en commun avec l'extrait de sangsue et la peptone, outre leur action sur les infections expérimentales, la propriété de rendre le sang incoagulable et d'augmenter considérablement la sécrétion de la lymphe.

Je n'ai pas jugé utile de faire figurer, dans cet exposé, quelques publications, dont la plupart sont antérieures à mes premières recherches physiologiques, et qui sont du domaine exclusif de la Pathologie médicale. Toutes se rapportent à des observations ou à des études dont les matériaux ont été recueillis au cours de mon internat dans les hôpitaux de Lille et leur intérêt me semble aujourd'hui très restreint.

Je mentionnerai cependant un travail sur la *pleurésie parapneumonique* (Th. de doct. méd. Lille 1892), dans lequel j'ai tenté, en me basant sur les caractères cliniques et bactériologiques de cette affection, de la séparer des pleurésies métapneumoniques, avec lesquelles on la confondait jusque-là : distinction qui a été acceptée par la plupart des cliniciens.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

PHYSIOLOGIE ET CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

DEUXIÈME PARTIE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE
